

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR de l'UNIVERSITE

Mention Sciences

par

Carlos NIEMEGEERS

1re Thèse:

**L'Apomorphine et le pouvoir antiémétique chez le Chien
d'une série de substances synthétisées
- Le HALOPERIDOL et ses analogues.**

2e Thèse:

Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 25 Mai, 1960 devant la Commission d'examen.

MM. SOULAIRAC : Président

STOLKOWSKI :

Examineurs

LAGET :



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A, n° 911
N° D'ORDRE :
935

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR de l'UNIVERSITE

Mention Sciences

par

Carlos NIEMEGEERS



1re Thèse:

**L'Apomorphine et le pouvoir antiémétique chez le Chien
d'une série de substances synthétisées
- Le HALOPERIDOL et ses analogues.**

2e Thèse:

Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 25 Mai, 1960 devant la Commission d'examen.

MM. SOULAIRAC : Président

STOLKOWSKI:

Examineurs

LAGET:

JANVIER à JUIN 1960

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen J. PERES

G. JULIA	T Analyse supérieure et algèbre supé- rieure	DANJON	T Astronomie
DE BROGLIE	T Théories physiques	PETIT	T Biologie maritime
PRENANT	T Anatomie et histol. comparées	QUENEY	T Météorologie et dy- namique atmosphéri- que
PERES	T Mécanique des flui- des et applications	GALLIEN	T Embryologie
BARRABE	T Géologie struct. et Géologie appliquée	EICHHORN	T Biologie végétale (S. P. C. N.)
BOURCART	T Géogr. physique et Géol. dynamique	DE CUGNAC	T Biologie végétale (S. P. C. N.)
PLANTEFOL	T Botanique	Mle CAUCHOIS	T Chimie physique
GRASSE	T Evolution des êtres organisés	THELLIER	T Physique du Globe
PREVOST	T Chimie organique	L'HERITIER	T Génétique
BOULIGAND	T Application de l'ana- lyse à la géométrie	GRIVET	T Radioélectricité
CHAUDRON	T Chimie appliquée	PONCIN	T Mécanique générale
WYART	T Minéralogie	DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres
TEISSIER	T Zoologie	QUELET	T Chimie organique
MANGENOT	T Biologie végétale	CAGNIARD	T Géophysique appli- quée
P. AUGER	T Physique quantique et relativité	CHAMPETIER	T Chimie macromolé- cul.
MONNIER	T Physiologie générale	CUVILLIER	T Micropaléontologie
PIVETEAU	T Paléontologie	JUNG	T Pétrographie
POCARD	T Physique (E. N. S.)	TRILLAT	T Microscopie et diffract. électronique
H. CARTAN	T Mathématique (E.N.S.)	WIEMANN	T Chimie organique et structurale
LAFFITTE	T Chimie générale	JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste
FAVARD	T Géométrie supé- rieure	VASSY	T Physique de l'at- mosphère
COULOMB	T Physique du Globe	DESTOUCHES	T Théories physiques
Mle COUSIN	T Biologie animale (S. P. C. N.)	PRUVOST	T Géologie
CHRETIEN	T Chimie minérale	AMIEL	T Chimie générale
P. DRACH	T Zoologie	HOCART	T Minéralogie
KASTLER	T Physique (E. N. S.)	J. P. MATHIEU	T Physique (Orsay)
EPHRUSSI	T Génétique	COUTEAUX	T Biol. animale (PCB)
WURMSER	T Biologie physico- chimique	MAY	T Zoologie (Orsay)
RIVIERE	T Géologie (SPCN)	CHOQUET	T Théor. des fonctions et Topologie
GAUTHERET	T Orsay	FELDMANN	T Biol. végétale ma- rine
LUCAS	T Biol. végétale (PCB)	GUINIER	T Physique des Solides
	T Recherches physi- ques	JOST	T Physiologie comparée

A. THOMAS	T Biol. cellulaire	FORTET	T Calcul des prob. et
ARNULF	T Optique appliquée		— physique mathéma-
M. MORAND	T Enseignement de		tique
	physique	SCHWARTZ	T Calc. diff. et Intégr.
SOLEILLET	T Physique (P. C. B.)	CHOUARD	T Physiologie végé-
FORTIER	T Mécanique expéri-		tale
	mentale des fluides	MALAVARD	T Aviation
DUGUE	T Statistiques mathém.	BRELOT	T Calcul différentiel
GELOSO	T Chimie (S. P. C. N.)	NORMANT	T Synthèse organique
SOULAIRAC	T Psychophysiologie	BENARD	T Chimie minérale
ULRICH	T Physiologie végétale	BUVAT	T Botanique (E. N. S.)
MARECHAL	T Optique théorique et	CASTAING	Physique générale
	appliquée	CURIEN	Minéralogie et
			cristallographie
KIRRMANN	T Théories chimiques		
CHADEFAUD	T Botanique	MOYSE	T Physiol. Vég. (Orsay)
Mlle LE BRETON	T Physiol. générale	PANNETIER	Chimie (S. P. C. N.)
SALEM	T Mathématiques géné-	POSSOMPES	T Zoologie
	rales	PULLMANN	Chimie théorique
LELONG	T Mathématiques géné-	TEILLAC	Physique nucléaire
	rales		et radioactivité
DEVILLERS	T Anatomie et Histol.	TONNELAT	Biol. physico-chi-
	comparées		mique
EHRESMANN	T Topologie algébrique	VILLE	T Econométrie
FRANCON	T Physique (S. P. C. N.)	WILLEMART	Chimie (P. C. B.)
GLANGEAUD	T Géogr. physique et	DODE	T Chimie (SPCN) Orsay
	Géologie dynamique	FREYMANN	T Physique générale
GODEMENT	T Mathématiques (MGP)	GUINOCHE	T Biol. Vég. (Orsay)
PISOT	T Techniques mathém.	ROLLET	T Chimie (P. C. B.)
	de la physique	Mlle JOSIEN	T Chimie (P. C. B.)
ROCH E.	T Géologie	CHEVALLEY	T Géométrie algébri-
SCHATZMANN	T Astrophysique		que et théorie des
TERMIER	T Paléontologie strati-		groupes
	graphique	ARNOULT	T Electronique
ZAMANSKY	T Mathématiques gé-	CHAPELLE	T Physique (M. P. C.)
	nérales		(Orsay)
LENNUIER	T Physique (M. G. P.)	DELANGE	T Mathématiques
RIZET	Génétique		(Orsay)
ROUTHIER	T Géologie appliquée	DENY	T Mathématiques (MGP)
Mme TONNELAT	T Relativité	GERMAIN	T Mécanique théorique
DIXMIER	T Mathématiques		des fluides
	(MPC)	LUCAS G.	T Géologique
SOUCHAY	T Chimie générale	ALLARD	Chimie physique
AIGRAIN	T Electrotechn. gé-	BERTHELOT	Physique Nucléaire
	nérale		et Radioactivité
BRUSSET	Chimie minérale	BRICARD	Météorologie et
M. LEVY	T Physique théorique		Physique de l'At-
	des hautes énergie		mosphère
Mme CHAIX	Chimie biologique	Mme ALBE-FESSARD	Psychophysiol.
Mme HUREL-PY	Biol. vég. (P. C. B.)	FRIEDEL	Physique des Solides
PIAUX	Chimie (M. P. C.)	M. JULIA	Etude des molécules
BRUN	T Mécanique exper.		organiques complexes
	des Fluides	LENDER	Biol. Animale
LEDERER	T Chimie biologique		(S. P. C. N.) (Orsay)
Mme DUBREIL	T Mathématiques	MAGAT	Physico-chimie des
Mme LELONG	T Mathém. (E. N. S.)		Rayonnements
BELLAIR	T Géologie (S. P. C. N.)	Mlle QUINTIN	T Electrochimie
COTTE	T Physique (Orsay)	MONOD	T Chimie du métabo-
DUBOIS J. E.	T Chimie organique		lisme

LAMOTTE	Zoologie (E. N. S.)	BENOIT	T Physiologie animale
MICHEL André	T Chimie (S. P. C. N.)	DE POSSEL	T Analyse numérique
OLMER	T Energétique Gle	CHARLOT	T Chimie analytique
ROUAULT	T Physique générale	HAISSINSKY	T Radiochimie
GAUTHIER	T Mécanique appliquée	LEMEE	T Physiologie B.M.P.V.
BARCHEWITZ	T Chimie Physique	GUERIN	T Chimie M. P. C.
BROSSEL	T Physique atomique	CHATELET M	Chimie (S. P. C. N.)
BUSER	Physiologie com- parée	JEAN	Physique nucléaire et Radioactivité
CAMUS	Physiol. vég. (3e Cycle)	MATTLER	Physique (S.P.C.N.)
RUMPF	Chimie (P. C. B.)	MICHEL (Louis)	Physique théorique des hautes énergies
BERGERARD	Zoologie (Orsay)	BERTEIN	Electronique
BOUSSIÈRES	Chimie des Radio- éléments	Mme COUTURE	Physique (P. C. B.)
FRANC	Biologie animale	ELLENBERGER	Géologie structurale et Géologie appliquée
SCHNELL	Botanique tropicale	STOLKOWSKI	Physiologie générale
ACHER	Chimie Biologique (Orsay)	BAUDOIN	Biologie animale (P. C. B.)
BEAUMONT	Biologie animale (S. P. C. N.)	BLAMONT	Géophysique ionos- phère
BOURREAU	Biologie végétale S. P. C. N. (Orsay)	CURIE D.	Physique (M. G. P.)
FREON	Chimie (P. C. B.)	DURAND-DELGA	Géologie
TORTRAT	Calcul des Proba- bilités	HELLER	Physiologie végétale
DAUDEL	Mécanique Ondula- toire appliquée à la chimie théorique et à la Physique Nuclé- aire	CAILLEUX	Géologie (S. P. C. N.)
		MAGNAN	Physique (M. P. C.)
		Mle FOURCROY	Biologie Végétale (S. P. C. N.)

SECRETAIRE GENERAL: C. MONIER.

Monsieur SOULAIRAC, Professeur de Psychophysiologie à la Sorbonne, a bien voulu accepter la Présidence de cette thèse. Nous voudrions lui exprimer ici notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait, pour l'accueil qu'il nous a réservé et pour les conseils éclairés qu'il nous a prodigués.

C'est au Docteur P. JANSSEN, Directeur du Research Laboratorium Dr. C. Janssen (Beerse), que nous devons d'avoir pu mener à bien ces recherches. Après nous avoir donné l'autorisation de présenter cette thèse, il a inspiré ce travail et en a dirigé l'élaboration en y apportant un intérêt particulier. Il ne nous a jamais ménagé ni ses enseignements et conseils, ni un temps particulièrement précieux. Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Monsieur EVENS, Professeur de Zoologie à l'Université de Gand, nous a apporté d'utiles suggestions et une aide particulièrement appréciée. Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer également toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur STOLKOWSKI, Directeur du Laboratoire de Physiologie Chimique à la Sorbonne, et le Docteur LAGET, Maître de Conférences, ont bien voulu faire partie de la Commission d'examen. Nous les prions de bien vouloir accepter nos remerciements reconnaissants.

Que tous ceux qui nous ont apporté une aide aussi efficace qu'amicale, trouvent ici l'expression de nos remerciements pour le précieux secours qu'ils nous ont apporté.

LE MECANISME DE L'ACTION EMETIQUE DE L'APOMORPHINE

Nous ne nous attarderons pas à la description des phénomènes mécaniques du vomissement; ceux-ci se trouvent dans les traités de physiologie. Nous rappellerons simplement que les excitations efférentes du réflexe partent du centre émétique par le nerf vague vers l'estomac, par les nerfs phréniques vers le diaphragme, par les nerfs spinaux vers l'abdomen et par les nerfs crâniens vers les muscles du pharynx.

Pour une étude approfondie du vomissement expérimental en général et du vomissement apomorphinique en particulier, nous nous référons à la série étendue d'expériences exécutées par BORISON et WANG, dans le courant de la dernière décade. Dans le cadre de cette thèse, force nous est de nous limiter aux grandes lignes du problème.

I. Le centre émétique.

- A. 1865: Giannuzzi, frappé de la succession régulière des mêmes phénomènes synergiques complexes observés à plusieurs reprises pendant le vomissement, présume l'existence d'un "centre émétique".
- B. 1875: Selon Choupe et David l'effet émétique de l'apomorphine est dû à la stimulation du centre émétique dans le bulbe et peu ou pas, après son absorption, à la stimulation de la muqueuse gastro-intestinale.
- C. 1891: Thumas détermine le vomissement chez le chien par application locale d'apomorphine sur la "medulla oblongata". Il supprime la réponse émétique à l'apomorphine, administrée par voie parentérale en détruisant bilatéralement une bande étroite (2 mm de largeur sur 5 mm de longueur) qui se situe au milieu de la partie postérieure de la fosse rhomboïde (le plancher du 4ième ventricule) et qui se prolonge jusqu'à l'obex. Ceci représente une première localisation du centre émétique et l'accent est mis sur l'importance de l'extrémité caudale du "calamus scriptorius" (obex).
- D. 1912: Eggleston et Hatcher provoquent le vomissement par l'apomorphine après ablation complète du tractus gastro-intestinal, depuis l'oesophage jusqu'à l'anus.
- E. 1922-1923: Hatcher et Weiss reprennent l'expérience de Thumas. La destruction de la zone décrite rend le chien réfractaire à l'apomorphine. Toutefois le bichlorure de mercure per os, qui agit sur la muqueuse gastro-intestinale conserve intégralement son pouvoir émétique. Néanmoins, ils réussissent à empêcher tout vomissement, aussi bien par des émétiques "réflexes" (bichlorure de mercure p. ex.) que par des émétiques à action centrale (apomorphine e. a.) en détruisant l'"ala cinerea". Selon leur avis, le centre émétique serait localisé dans le noyau sensitif du vague, situé dans cette structure. La différence entre les émétiques à effet "central" et les émétiques dits "réflexes" ou "périphériques" se trouve, selon leur théorie, dans le fait que l'action des premiers nommés résulte en une stimulation directe du centre émétique tandis que les seconds agissent par voie réflexe et développent leur action en irritant la muqueuse gastro-intestinale. D'autre part ils admettent qu'il s'agit de stimulation directe du fait que l'émétique est actif par administration parentérale.
- La stimulation directe serait provoquée par diminution du seuil du centre de vomissement. Il appert notamment que ce centre serait constamment stimulé

par des impulsions afférentes, qui parviennent continuellement de nombreux points de l'organisme, pas suffisamment intenses cependant que pour provoquer le vomissement. Certaines substances (e.a. l'apomorphine) augmenteraient l'excitabilité du centre émétique (en diminuant son seuil) de telle manière que les incitations subliminaires deviennent suffisamment fortes pour produire le vomissement. Les émétiques "réflexes" eux augmenteraient suivant ces mêmes auteurs la fréquence et l'intensité de ces influx afférents. Cette interprétation resta longtemps encore la plus courante et les principes physiologiques et pharmacologiques formulés à nouveau par Hatcher en 1924, sont restés valables, à de petites variations près, jusqu'en 1950 (Best et Taylor, 1945; Dutoit et Christensen, 1948; Hussay, 1950; Krueger et coll., 1940; Starling, 1933; Wright, 1947).

Les recherches de Hatcher et Weiss ont été réalisées chez le chat en expérience aiguë sans aucun contrôle histologique, avec comme conséquences:

1. qu'aucune preuve n'a été fournie concernant la localisation exacte de la zone enlevée;
2. que peut-être les structures contiguës ont été affectées par l'opération. D'ailleurs ces auteurs croyaient eux-mêmes que Thumas s'était trompé de région et qu'il avait atteint l'"ala cinerea" dans son processus de destruction. Ils rejetaient sans arguments l'assertion d'Openchowski (citée par Besançon) comme quoi il serait possible que la zone de Thumas aurait un rôle sensitif fonctionnant comme récepteur.

F. 1930: Koppanyi démontre chez des chiens, ayant des lésions chroniques, que la destruction du noyau dorsal du vague (donc l'"ala cinerea") n'empêche en rien l'action du sulfate de cuivre, administré per os (émétique périphérique) alors que l'administration parentérale d'apomorphine produirait irrégulièrement des vomissements, même si l'on augmente considérablement la dose. Cet avis est en contradiction formelle avec les conclusions des études précédentes et nous laisse dans le doute quant à la localisation du centre émétique dans l'"ala cinerea".

G. Entretemps d'autres auteurs ont désigné différentes structures dans le bulbe comme étant le "centre émétique" (Mettler, 1948; Tilney et Riley, 1938). On a même avancé la possibilité de l'existence de deux centres, dont l'un pour l'apomorphine qui est appelé automatique et l'autre pour les émétiques irritants qui produisent des vomissements purement réflexes.

Et il n'y a pas si longtemps que les physiologistes avaient tendance à donner le nom de "centre" à toute partie du cerveau suscitant une réponse particu-

lière lors d'une stimulation quelconque. Un tel centre était considéré comme un agrégat de cellules responsables d'une réaction automatique et spécifiquement intégrée. Il est vrai que bien souvent on se contentait d'accepter l'existence d'un tel centre, sans pour cela être à même de le localiser exactement.

La grande majorité des investigateurs cependant admet la conception unitaire: les émétiques centraux aussi bien que les émétiques périphériques (réflexes) provoquent des vomissements par stimulations d'une même structure. Cette hypothèse unitaire sous-entend qu'en éliminant le vomissement provoqué par les émétiques centraux, la sensibilité émétique vis à vis des émétiques périphériques est nécessairement éliminée en même temps.

Les examens ultérieurs de Borison et Wang ont démontré qu'on ne peut fonder cette conception unitaire sur le résultat d'expériences isolées et partielles.

II. La zone chimioréceptrice (C. T. Z.).

Borison et Wang, par une série d'expériences chroniques, comprenant des expériences d'excitation directe et de destruction en combinaison avec des examens physiologiques et histologiques, ont confirmé ou infirmé toutes les théories précédentes. A leurs critiques expérimentales nous devons les interprétations importantes qui sont adoptées actuellement.

Avant eux, plusieurs investigateurs avaient déjà essayé, sans succès, de provoquer le vomissement par excitation faradique de différents endroits du tronc cérébral ou de structures supramédullaires (Borison 1948; Borison et coll., 1948; Hess, 1940 et 1947; Laughton, 1929; Miller et Sherrington, 1915; Walton et coll., 1931; Wang et Ranson, 1939). Il est fort possible que les raisons de ces différents échecs doivent être recherchées:

1. dans l'anesthésie; en effet, il est admis qu'en général les barbituriques rendent le centre émétique réfractaire aux stimulations;
2. dans le fait qu'en certains cas, seule fut atteinte par la stimulation la zone superficielle du bulbe.

Borison et Wang (1948, 1949, 1950) tentent leurs expériences sans anesthésie. Ils découvrent que la réponse émétique au sulfate de lobéline, chez le chat n'est en rien diminuée après décérébration. Ils en concluent que le chat décérébré est tout indiqué pour la stimulation faradique.

A. Faradisation:

L'expérience donne les résultats suivants:

1. La région qui répond le mieux à l'excitation directe par faradisation semble correspondre après examens histologiques d'une part à une petite zone située au niveau de la bordure dorsolatérale de la formation réticulaire, d'autre part à une partie du faisceau solitaire et de ses noyaux.
2. La stimulation des régions désignées par Thumas, Hatcher et Weiss, comme étant le centre émétique, ne produit pas de vomissement, ce qui, suivant eux, n'exclut pas nécessairement que ces structures ne puissent faire partie intégrante du complexe émétique. Puisque le vomissement n'est provoqué, par la stimulation d'aucune autre partie du tronc cérébral que la bordure dorsolatérale de la formation réticulaire du bulbe, on peut admettre que le mécanisme de coordination produisant le vomissement est compris dans cette partie limitée.

B. Expériences de destruction:

La physiologie moderne du système nerveux central considère comme peu probable que des groupes isolés de cellules ou de centres soient entièrement responsables de fonctions séparées et distinctes. Un réflexe isolé, conception théorique, n'existe pas en réalité. On considère comme centre un groupe de neurones intra-connectés, responsables de l'exécution d'une réponse coordonnée. A aucun centre cependant on ne peut attribuer l'entièreté de la régularisation d'une activité spécifique. Dans des circonstances favorables, la stimulation correcte du complexe des neurones, aura comme conséquence la réponse attendue. La destruction de la région considérée éliminera toute réponse ou provoquera la dissociation de la chaîne d'intégration. On ne parlera de l'existence d'un centre que si les résultats de la stimulation et des expériences de destruction se superposent. C'est la raison pour laquelle Borison et Wang se sont proposés d'entreprendre une série d'expériences de destructions parallèlement aux essais de stimulation indiqués plus haut.

Nous rappelons incidemment les expériences de destruction réalisées avant eux (Amsler, 1923; Hatcher, 1924; Hatcher et Weiss, 1922; Koppanyi, 1930 et 1933; Openchowski, 1889; Thumas, 1891).

Wang et Borison dans leur recherches conjointes (1950, 1952) examinent deux séries distinctes de chiens:

1. Une première série comprenant des lésions médullaires superficielles dans la région du 4ième ventricule (le centre émétique de Hatcher et Weiss). La destruction des noyaux dorsaux du vague est aussi limitée que possible.
2. Une seconde série comprenant des lésions situées plus profondément (Wang et Borison, 1950, 1951b, 1952) dans la partie dorsolatérale de la formation réticulaire où le vomissement était provoqué par faradisation (Borison et Wang, 1949).

Les lésions bilatérales superficielles (1ère série), de grandeur différente, dans la région du noyau dorsal du vague ("ala cinerea") rendent l'animal indéfiniment réfractaire aux doses élevées d'apomorphine tandis que le sulfate de cuivre, administré per os, conserve intégralement son pouvoir émétique.

Les lésions plus profondes (2me série): destruction médullaire bilatérale dans la région de la formation réticulaire latérale (c.à.d. la lésion bilatérale du plancher du 4ième ventricule étendue à la bordure dorsolatérale de la formation réticulaire) produisent chez le chien une résistance complète à l'apomorphine ainsi qu'aux doses très élevées (320 mg) de sulfate de cuivre (Wang et Borison, 1951b).

Il s'ensuit que le centre émétique est situé dans les structures profondes du bulbe. Les noyaux dorsaux sensibles du vague ne forment qu'une partie afférente répondant uniquement à l'action de l'apomorphine.

La stimulation faradique de la bordure de la formation réticulaire, y compris le "tractus solitarius" et son noyau, provoque le vomissement. La destruction de cette même région provoque chez le sujet un état permanent réfractaire aux doses élevées d'apomorphine par voie parentérale et de sulfate de cuivre administré per os.

D'autre part les animaux ayant été soumis à la destruction bilatérale du noyau dorsal du vague sont uniquement réfractaires à l'apomorphine (il n'y avait pas eu de vomissement par faradisation de cette structure).

Les animaux continuent à vomir après administration perorale du sulfate de cuivre. Nous nous trouvons donc ici devant un noyau sensible ne répondant qu'à l'action de l'apomorphine. Ce noyau forme une voie afférente qui influence le complexe des neurones, situé plus profondément dans le bulbe.

C. Conclusions: (Figure 1)

1. Le centre émétique se trouve dans la bordure dorsolatérale de la formation réticulaire (structures profondes) et non dans les structures superficielles.

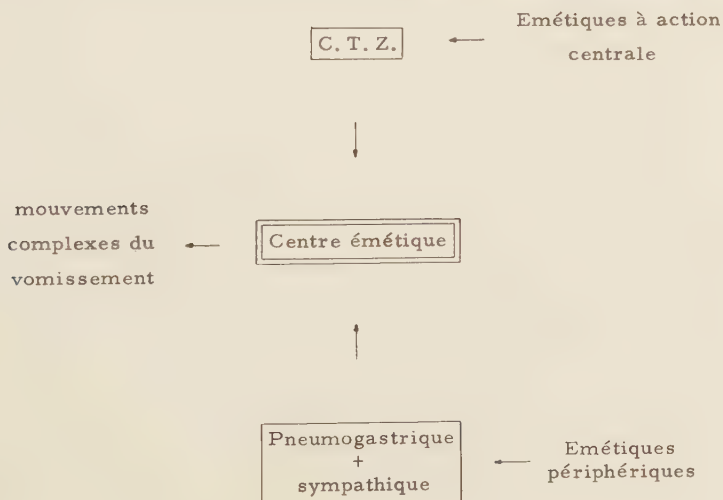
De par son emplacement ce centre est entouré d'autres formations et ils réalisent en commun le processus physiologique du vomissement (salivation, mouvements spasmodiques respiratoires et inspiration forcée) ce qui tend à faire considérer ce centre comme un vrai mécanisme de coordination.

2. Le noyau sensible répondant à l'apomorphine a reçu le nom de "chemoreceptor trigger zone" (C. T. Z.). Par la suite, après administration de glucosides cardiotoniques chez le chat (Borison et Brizzee, 1951a, b; 1952), il a été possible de délimiter la zone chimioréceptrice avec plus de précision. Elle a été localisée dans la bordure dorsolatérale (area postrema) de l'"ala cinerea".

Chez le chien cette zone chimioréceptrice est située dans la même région générale. Elle ne peut être stimulée que par des substances chimiques (Borison et Wang, 1951b; Wang et Borison, 1950, 1952) et non par faradisation (Borison et Wang, 1949).

Figure 1.

Localisation schématique du centre émétique et de la zone chimioréceptrice.



III. Valeur et fonction de la zone chimioréceptrice.

Il importait d'examiner d'une part si la zone chimioréceptrice faisait partie intégrante du centre émétique, d'autre part si elle ne constituait pas un centre émétique en elle même (Wang et Borison, 1950, 1951a, 1952).

- A. La dose minimale émétique du sulfate de cuivre administré per os (action périphérique) fut fixée à 40 mg T.⁺ On sait que le pneumogastrique - le plus important d'ailleurs - aussi bien que le sympathique abdominal (Wang et Borison, 1951a, et Borison et Wang, 1953) transmettent les impulsions du tractus gastrointestinal au centre émétique. En effet, l'interruption des deux voies viscérales afférentes rend l'animal réfractaire au sulfate de cuivre per os (Wang et Borison, 1951 a). La dose minimale émétique chez des chiens ayant subi l'ablation de la zone chimioréceptrice, reste identique à celle administrée pré-opératoirement.
- B. Il est à remarquer toutefois que le sulfate de cuivre administré par voie intraveineuse est également un vomitif central dont la dose minimale émetisante fut fixée à 3,2 mg/kg (Wang et Borison, 1952). Après dénervation intestinale complète, le sulfate de cuivre administré par voie intraveineuse conserve le même seuil minimal émétique qu'avant.
- Par contre chez des chiens ayant subi l'ablation de la zone chimioréceptrice, aucun vomissement ne peut être obtenu, d'où la conclusion: administré per os le sulfate de cuivre agit directement sur le centre émétique par l'intermédiaire du pneumogastrique et du sympathique sans traverser la zone chimioréceptrice. Il s'ensuit que la zone chimioréceptrice ne fait pas partie intégrante du centre émétique.
- C. Enfin on est parvenu à détruire chez des chiens en expérience chronique le centre émétique proprement dit, par la formation de lésions discrètes au moyen de "radon implanté" (Borison et Wang, 1951 a; Wang et Borison, 1951 b). Le résultat fut contrôlé par examens histologiques et aucune lésion des structures superficielles ne fut constatée. Comme il ne fut plus possible de provoquer des vomissements par le seul mécanisme de la zone chimioréceptrice, on peut admettre qu'elle ne constitue pas un centre émétique en soi.

⁺ mg T = mg par poids total.

IV. Description histologique de la zone chimioréceptrice.

Considérant l'importance exceptionnelle que présente la zone chimioréceptrice pour le vomissement apomorphinique, il convient de donner une description histologique sommaire de cette zone récemment découverte par Borison et Wang. L'intention est de caractériser la partie de l'"ala cinerea" qui fonctionne très probablement comme zone chimioréceptrice (Borison et Brizze, 1951a, b) (fig. 1).

Par "ala cinerea" on désigne la substance grise dans laquelle se trouvent les noyaux dorsaux du vague. Morphologiquement on ne peut faire aucune distinction dans la partie dorsolatérale de l'"ala cinerea". Chez le chat on trouve une couche épendymale très vascularisée qui recouvre dorsalement les noyaux du vague et qui s'appelle "l'area postrema".

Au niveau de la bordure latérale de l' "area cinerea" se trouve une zone triangulaire située dans le bulbe. Ce triangle par sa pointe s'enfonce médialement entre l' "ala cinerea" et la racine vestibulaire descendante.

Anatomiquement la zone triangulaire est "non-neurale". Elle est considérée comme la zone chimioréceptrice (1 mm³ de tissu de chaque côté du 4ième ventricule). Cette zone communique avec les tissus qui forment le corps proprement dit de l' "area postrema", sa longueur rostrocaudale est de 1 mm.

Rostral: une petite pointe traverse la limite rostrale de la masse proprement dite de l' "area postrema". La configuration triangulaire est le mieux visible à cet endroit. La structure se trouve médialement en relation directe avec le noyau dorsal sensible du vague ("ala cinerea") et latéralement avec le complexe vestibulaire.

Caudal: la zone chimioréceptrice semble commencer quelque peu rostralement de la bordure caudale de l'area postrema qui devient elle-même visible près de l' "obex".

Cette zone chimioréceptrice consiste surtout en fibroblastes et en cellules qui ont des affinités avec des astrocytes et des astrobastes. Elle est abondamment pourvue de ramifications vasculaires qui débouchent dans un réseau dense de vaisseaux. Cette zone est parsemée de plusieurs ramifications nerveuses, connectées à des faisceaux de nerfs libres qui la traversent en direction du noyau du "fasciculus solitarius".

Les études expérimentales (technique de l'ablation de cette zone) ont démontré que cette zone représente l'ossature anatomique de la zone médullaire chimioréceptrice du centre émétique.

V. L'apomorphine, émétique central.

A ce sujet Wang et Borison (1950, 1952) tirent les conclusions suivantes:

l'apomorphine administrée per os aussi bien que par voie intraveineuse ne perd rien de son efficacité chez les chiens après dénervation intestinale par vagotomie et sympathectomie abdominale. Dans le cas de l'ablation de la zone chimioréceptrice, les chiens sont résistants à l'apomorphine administrée per os ou par voie intraveineuse. On peut en déduire que l'apomorphine est un émétique central ne possédant aucune activité périphérique et qu'elle agit exclusivement au niveau de la zone chimioréceptrice.

VI. Conclusions.

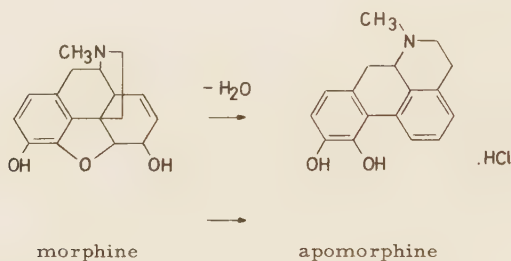
- A. Le mécanisme émétique médullaire qui présente de l'importance pour les émétiques centraux est formé de deux entités anatomiques, situées l'une près de l'autre mais séparées fonctionnellement; ce sont le centre émétique, situé dans la partie dorsolatérale de la formation réticulaire et la zone chimioréceptrice située dans les noyaux dorsaux sensibles du vague.
- B. Le centre émétique est responsable de la coordination du vomissement. La zone chimioréceptrice est un récepteur qui transmet au centre émétique les stimuli chimiques produits par les émétiques centraux. Le centre émétique seul n'est pas en mesure de répondre à ces impulsions chimiques. C'est la raison pour laquelle on ne peut plus accepter la thèse de l'action directe des émétiques centraux sur le centre émétique.
- C. La zone chimioréceptrice ne fait pas partie intégrante du centre émétique; en effet, les émétiques périphériques continuent à provoquer le vomissement après ablation de cette zone.

- D. La zone chimioréceptrice ne constitue pas un vrai centre émétique, étant donné qu'elle ne peut provoquer le vomissement sans l'aide du centre émétique intact dans la formation réticulaire.
- E. L'apomorphine agit sur le centre émétique uniquement par la stimulation de la zone chimioréceptrice.

CHAPITRE II

L'ACTIVITE EMETIQUE DU CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE.

L'apomorphine est un alcaloïde obtenu par déshydratation de la morphine. Sa structure chimique est la suivante:



L'apomorphine possède des propriétés narcotiques moins importantes que la morphine. Par contre, les propriétés stimulantes de cette dernière sont fortement augmentées, particulièrement l'action émétisante.

Le vomissement causé par l'apomorphine fut observé avec certitude chez l'homme, le chien, le chat et le pigeon (Krueger et coll., 1940).

I. Données quantitatives de l'activité émétique de l'apomorphine.

Nous nous limiterons aux expériences réalisées chez le chien qui, parmi les animaux, se montre le plus sensible à l'effet émétique de l'apomorphine (Amsler, 1923; Babsky, 1927; Bhargava et coll., 1961; Boyd et Boyd, 1953; Boyd et coll., 1954; Brand et coll., 1954; Burkman, 1960, 1961 a, b; Burkman et coll., 1957; David, 1874 a, b; Dhawan et Gupta, 1961; Dhawan et Saxena, 1960; Dhawan et coll., 1961; Deshpande et coll., 1961; Gorbunova-Nikolaeva, 1933; Guinard, 1895; 1898; Gujral et coll., 1956; Hara, 1923; Hatcher et Weiss, 1927 b; Ivanova, 1959; Janssen et coll., 1960 c; Klee et Laux, 1925; Koster, 1957; Kratinoff et Sack, 1927; Madjarek et Stern, 1956; Mellinger, 1881; Mitchell, 1950; Ochiai, 1928; Riegel et Boehm, 1872; Schmidt et coll., 1952 et 1953; Siebert, 1871; Solmann, 1948; Veit, 1935; Zeehuisen, 1891, 1895 et 1900).

Dans le présent chapitre nous donnons sous forme de tableaux un résumé des données quantitatives de l'activité émétique de l'apomorphine, telles que nous l'apprend la littérature. Nous ne citerons que les chiffres qui sont de nature à contribuer aux tracés des courbes d'activité du chlorhydrate d'apomorphine par les différentes voies d'administration.

- A. Par voie intraveineuse (i. v.): tableau I
- B. Par voie sous-cutanée (s. c.): tableau II
- C. Par voie intramusculaire (i. m.): tableau III
- D. Par voie orale (p. o.): tableau IV

Explications aux tableaux I à IV:

(1): Toutes les doses sont exprimées en mg/kg. (2): n'/n - nombre de chiens qui vomissent sur le nombre de chiens employés. (3): Période latente: temps qui s'écoule entre l'administration de l'apomorphine et le premier vomissement (min. = minutes).

Tableau I: Activité du chlorhydrate d'apomorphine par voie intraveineuse.

Auteurs	doses mg/kg (1)	n'/n (2)	100 n'/n	période latente (min.) (3)	fréquence	durée (min.)
Chen et Ensor, 1950	0.0063	0/10	0	—	—	—
	0.0125	5/10	50	3.07±0.52	0.8±0.29	<5
	0.0175	4/10	40	2.18±0.08	0.6±0.27	<5
	0.025	44/50	88	(2.65±0.30)	(1.3±0.21)	<5
	0.050	49/50	98	(1.82±0.16)	(2.3±0.31)	<5
	0.100	10/10	100	1.57±0.16	3.8±1.02	<5
	0.200	10/10	100	1.17±0.09	3.5±0.85	<5
	0.400	10/10	100	1.58±0.21	4.6±0.62	<5
Koster, 1957	0.01	39/58	67	2(1.25-3.25)	—	—
	0.02	50/56	89	1.8(1.0-3.3)	—	—
Laffan et coll., 1961	0.02	130/135	96	1.6	—	—
Piala et coll., 1955	0.052	12/12	100	—	—	—
Rosenkilde et Govier, 1957	0.0227	—	95	1.5-3.0	—	—
Schmidt et coll., 1953	0.005	1/3	33	2.0	1	—
	0.0075	2/5	40	0.75-2.0	1-4	—
	0.010	5/5	100	0.75-2.5	1-4	—
	0.020	3/3	100	1.15-1.75	1-4	—
Stone et coll., 1960	0.030	—	100	—	—	—
Van Proosdij-Hartzema et de Jongh, 1959	0.0125	16/30	52	—	—	—
Wang et Borison, 1950 et 1952	0.005	32/150	25	—	—	—
	0.010	126/150	84	1.66(1.0-4.5)	—	—
	0.020	148/150	99	—	—	—
	0.025	150/150	100	—	—	—

Tableau II: Activité du chlorhydrate d'apomorphine par voie sous-cutanée.

Auteurs	doses mg/kg	n'/n	100 n/n	période latente (min.)	fréquence	durée (min.)
Begley et coll., 1960	0.1	20/20	100	6.8	7.4	-
Besançon, 1957 a, b et 1958	0.1	-	-	-	4.1(2.5-4.8)	-
Chen et Ensor, 1950	0.015	1/10	10	16	0.3	<30
	0.030	7/10	70	14.5 $\pm$ 1.4	1.3 $\pm$ 0.4	<30
	0.060	8/10	80	11.6 $\pm$ 2.5	3.6 $\pm$ 0.76	<30
	0.090	10/10	100	6.4 $\pm$ 0.64	6.0 $\pm$ 0.51	<30
	0.100	150/150	100	-	4.5 à 6.3	<30
	0.125	10/10	100	7.4 $\pm$ 1.3	8.3 $\pm$ 1.3	<30
	0.250	10/10	100	5.3 $\pm$ 0.26	6.1 $\pm$ 1.2	<30
	0.500	10/10	100	4.8 $\pm$ 0.45	8.8 $\pm$ 1.4	<30
Courvoisier et coll., 1953	0.1	-	-	-	3.0-8.0	-
Courvoisier et coll., 1958a	0.1	-	-	-	6.5-7.0	-
Downs et Eddy, 1928	0.2	-	-	7.0	25	-
Ducrot et Decourt, 1951	0.1	-	-	-	3.0-5.1	-
Schallek et coll., 1959	0.1	-	-	-	6.1 $\pm$ 0.28	-

Tableau III: Activité du chlorhydrate d'apomorphine par voie intramusculaire.

Auteurs	doses mg/kg	n'/n	100 n/n	période latente (min.)	fréquence	durée (min.)
Boyd, 1957	0.025-0.075	-	-	5.7-7.8	2.0-6.8	5.0-14
Boyd et Boyd, 1953	0.01	-	-	-	0.2	-
	0.02	-	-	-	1.3	-
	0.05	-	92.5	7.8±2.2	2.8-5.6	-
Boyd et coll., 1954	0.0125	3/6	50	-	0.8	-
	0.025	5/6	83	-	3.8	-
	0.05	30/30	100	6	4.4-5.7	-

Tableau IV: Activité du chlorhydrate d'apomorphine par voie orale.

Auteurs	doses mk/kg	n'/n	100 n/n	période latente (min.)	fréquence	durée (min)
Wang et Borison, 1952	1.0	1/5	20	3.0	-	-
	2.0	1/5	20	7.0	-	-
	3.0	4/5	80	6.5(4-8)	-	-
	4.0	5/5	100	8.0(5-11)	-	-
	6.0	5/5	100	7.5(3-13)	-	-
Koster, 1957	2.0	7/11	64	13(6-21)	-	-
	3.0	11/14	79	8(3-16)	-	-

II. Conclusions.

L'administration du chlorhydrate d'apomorphine par les voies intraveineuses (i. v.), intramusculaires (i. m.), sous-cutanées (s. c.) et orales (p. o.) préconisée par différents auteurs, donne des réponses émétiques uniformes.

La relation qui existe entre les doses administrées et les réponses émétiques obtenues est résumée dans le tableau suivant (tableau V) - (DE_5 , DE_{50} , DE_{95} : valeurs idéalisées des doses provoquant le vomissement dans 5 %, 50 % et 95 % des cas).

Tableau V: Réponses émétiques obtenues par les différentes voies d'administra-

tion. +

	i. v. mg/kg	i. m. mg/kg	s. c. mg/kg	p. o. mg/kg
DE_5	0.0025 (1)	0.0043 (1.7)	0.0093 (3.5)	0.60 (230)
DE_{50}	0.0075 (1)	0.0125 (1.7)	0.027 (3.5)	1.75 (230)
DE_{95}	0.023 (1)	0.038 (1.7)	0.080 (3.5)	5.0 (230)

Il en résulte que, parmi les différentes voies d'administration, la voie intraveineuse est la plus efficace. Pour atteindre une même efficacité émétique par les autres voies, il y a lieu de multiplier cette dose intraveineuse (= 1) par (1.7) pour l'administration intramusculaire; par (3.5) pour l'administration sous-cutanée et par (230) pour l'administration per os.

⁺ Bhargava et coll. (1961) ont trouvé que par voie intraventriculaire l'apomorphine est environ 300 fois plus effective que par voie intraveineuse.

LES ANTAGONISTES DE L'EFFET EMETIQUE DE L'APOMORPHINE.

I. Les antihistaminiques de synthèse:

- A. Aminoéthers (tableau VI).
- B. Diamines (tableaux VII a, b, c, d).
- C. Monoamines (tableau VIII).

II. Les neuroleptiques:

- A. N-(3-dialkylaminopropyl)-phénothiazines (tableau IX).
- B. Autres neuroleptiques (tableau X).

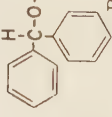
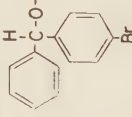
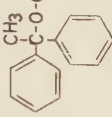
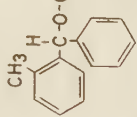
III. Une catégorie comprenant diverses substances:

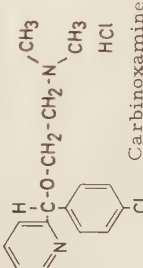
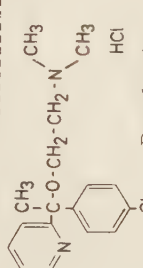
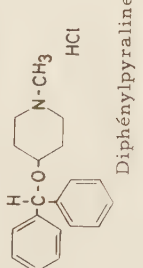
- A. Anesthésiques (tableau XI).
- B. Analgésiques (tableau XII).
- C. Sympatholytiques et adrénolytiques (tableau XIII).
- D. Parasympholytiques (tableau XIV).
- E. Autres (tableau XV).

Divers critères furent adoptés par les différents auteurs, et il ne fut pas toujours possible de faire une comparaison quantitative. Pour les catégories I et III, nous avons reproduit les résultats tels quels. En ce qui concerne les neuroleptiques (catégorie II), nous avons évalué des DE_{50} et comparé cette dernière valeur à celle de la chlorpromazine (= 1), choisie comme unité.

Tableau VI: Antihistaminiques de synthèse - Aminoéthers.

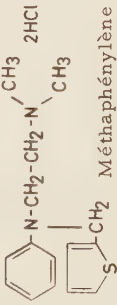
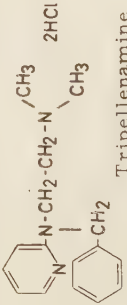
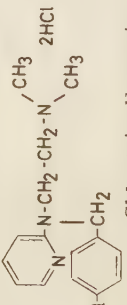
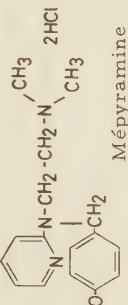
structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg		(1) T (hrs)	(2) résul- tats
		substances	modes d'administration		
 Diphénhydramine HCl	Boyd et Boyd, 1953	1/2-5 p.o.	0.05 i.m.	1/2-4	I.
	Boyd et coll., 1955	10-40 p.o.	0.05 i.m.	1	R.
	Chen et Ensor, 1950	1/2-5 p.o.	0.025-0.150 i.m.	2	I.
	Cook et Toner, 1954	20-40 p.o.	0.025-0.150 i.m.	2	R.
	Courvoisier et coll., 1953	10-40 p.o.	0.1 s.c.	1/2	R.
	Ducrot et Decourt, 1951	20 p.o.	0.025-0.05 i.v.	1/2	R.
	Ducrot et Koetschet, 1956	20 s.c.	0.1 s.c.	-	11 % R.
	Kroneberg, 1958	20 s.c.	0.1 s.c.	1/2	39 % R.
	Kurata et Hashimoto, 1954	20 s.c.	0.1 s.c.	1/2	39 % R.
	Moser et coll., 1951	20 p.o.	0.1 s.c.	1/2	39 % R.
	Schmidt et coll., 1952, 1953	3-5	0.1 s.c.	1/2	R.
	White et coll., 1950	20 s.c.	-	-	R.
	Boyd et Boyd, 1953	1.25-2.5 i.v.	0.2 s.c.	1/4	I.
	Boyd et coll., 1955	1 p.o.	0.0075-0.02 i.v.	1/4	I.
	Chen et Ensor, 1950	1/2-40 p.o.	0.03 s.c.	-	100 % P.
 Dimenhydrinate	Boyd et Boyd, 1953	1/2-40 p.o.	0.05 i.m.	1/2-4	I.
	Boyd et coll., 1955	20 p.o.	0.01-0.02 i.m.	1	I.
	Chen et Ensor, 1950	1/2-5 p.o.	0.025-0.150 i.m.	2	I.
	Courvoisier et coll., 1953	20-40 p.o.	0.025-0.150 i.m.	2	R.
	Ducrot et Koetschet, 1956	40 p.o.	0.1 s.c.	1/2-1	R.
	Moser et coll., 1951	20 s.c.	0.1 s.c.	1/2	37.5 % R.
	Schmidt et coll., 1952, 1953	20 s.c.	0.1 s.c.	1/2	37.5 % R.
	White et coll., 1950	20 s.c.	0.2 s.c.	1/4	I.
		2 p.o.	30 s.c.	1-1 1/2	I.
		2-10 i.v.	0.0075-0.02 i.v.	1/4	I.

structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		(1) T (hrs)	(2) résul- tats
		substances	apomorphine		
 <chem>CN(C)CCOC(=O)c1ccccc1</chem> 8 B.T. (4) Bromphenhydrate	Boyd et Boyd, 1953 Boyd et coll., 1955	1/2-40 p.o. 1/2-10 p.o. 20-40 p.o.	0.05 i.m. 0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	1/2-4 2 2	I. I. R.
 <chem>CN(C)CCOC(=O)c1ccc(Br)cc1</chem> Bromazine	Boyd et coll., 1955	1/2-10 p.o. 20-40 p.o.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	2 2	I. R.
 <chem>CN(C)CCOC(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem> Cl Chlorphenoxamine	Boyd et Cassell, 1957	1-5 p.o. 10-20 p.o.	D.S.E. (5) i.m. D.S.E. i.m.	2 2	I. R.
 <chem>CN(C)CCOC(=O)c1ccc(Cl)cc1</chem> Orphenadrine	Pierre et Cahn, 1957	5 s.c. 10 s.c. 20 s.c.	D.M.E. (6) s.c. D.M.E. s.c. D.M.E. s.c.	1/2 1/2 1/2	50 % R. 60 % R. 100 % P.

structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		(1) T (hrs)	(2) résul- tats
		substances	apomorphine		
 Carbinoxamine HCl	Boyd et coll., 1955	1/2-10 p. o.	0.025-0.150 i. m.	2	I.
		20-40 p. o.	0.025-0.150 i. m.	2	R.
 Doxylamine HCl	Boyd et coll., 1955	1/2-5 p. o.	0.025-0.150 i. m.	2	I.
		10 p. o.	0.025-0.150 i. m.	2	R.
 Diphenylpyraline HCl	Boyd et coll., 1955	20 p. o.	0.025-0.150 i. m.	2	I.

- (1) : T = intervalle en heures entre l'administration de la substance examinée et celle de l'apomorphine.
 (2) : Présentation des résultats: R = réduction ou inhibition du vomissement; P = protection; I = inactif.
 (3) : 8 C. T. = 8-chloro-théophyllinate.
 (4) : 8 B. T. = 8-bromo-théophyllinate.
 (5) : D. S. E. = Dose provoquant un syndrome émétique régulier.
 (6) : D. M. E. = Dose minimale effective.

Tableau V.1. Antihistaminiques de synthèse - Diamines (a).

structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		T (hrs)	résul- tats
		substances	apomorphine		
 Méthaphénylène	Boyd et coll., 1955	≤ 40 p.o.	0.025-0.150 i.m.	2	I.
 Tripellenamine	Boyd et coll., 1955	1/2-2 p.o. 5-10 p.o.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	2 2	I. R.
 Chlortripellenamine	Boyd et coll., 1955	1-2 p.o. 5-40 p.o.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	2 2	I. R.
 Mépyramine	Boyd et coll., 1955 Chen et Ensor, 1950 Courvoisier et coll., 1953 Ducrot et Decourt, 1951 Moser et coll., 1951	1-2 p.o. 5-20 p.o. 20 p.o. 20 s.c. 20 s.c. 20 s.c.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m. 0.1 s.c. 0.1 s.c. 0.1 s.c. 0.2 s.c.	2 2 1/2 1/2 1/2 1/4	I. R. I. 66.6 % R. 66.6 % R. I.

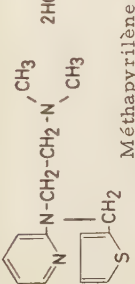
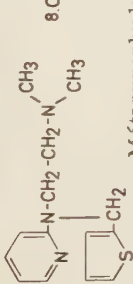
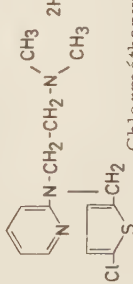
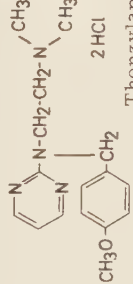
structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		T (hrs)	résul- tats
		substances	apomorphine		
 Méthapyrilène	Boyd et Boyd, 1953 Boyd et coll., 1955	1/2-40 p.o. 1/2-10 p.o. 20 p.o.	0.05 i.m. 0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	1 2 2	I. I. R.
 Métopyrehydrate	Boyd et Boyd, 1953 Boyd et coll., 1955	1/2-40 p.o. 1/2-10 p.o. 20 p.o.	0.05 i.m. 0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	1 2 2	I. I. R.
 Chlorméthapyrilène	Boyd et coll., 1955	≤ 80 p.o.	0.025-0.150 i.m.	2	I.
 Thonzylamine	Boyd et coll., 1955	≤ 20 p.o.	0.025-0.150 i.m.	2	I.

Tableau VII: Antihistaminiques de synthèse - Diamines (b).

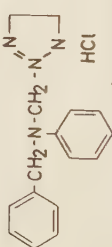
structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		T (hrs)	résul- tats
		substance	apomorphine		
 Antazoline	Boyd et coll., 1955	≤ 20 p. o.	0.025-0.150 i. m.	2	I.

Tableau VII: Antihistaminiques de synthèse - Diamines (c).

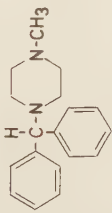
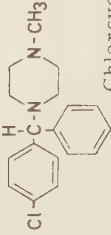
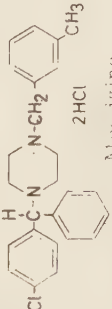
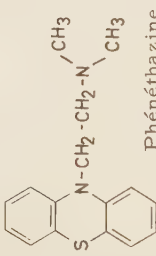
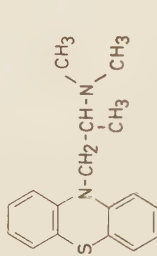
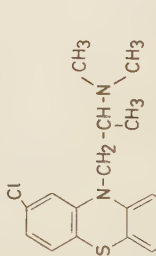
structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		T (hrs)	résul- tats
		substances	apomorphine		
 2HCl Cyclizine	Boyd et coll., 1955	1/2-5 p. o. 10-20 p. o.	0.025-0.150 i. m.	2	I. R.
	Ducrot et Koetschet, 1956 Koster, 1957	5 s. c. 20 s. c. 5 p. o. 10 p. o. 20-30 p. o. i. v.	0.1 s. c. 0.1 s. c. 0.01-0.02 i. v. 0.01-0.02 i. v. 0.01-0.02 i. v. i. v.	2 1/2 1/2 1-1 1/4 1-1 1/4 1-1 1/4 -	30 % R. 50 % R. I. 50 % P. 80 % P. R.
 2HCl Chlorcyclizine	Boyd et coll., 1955	1/2-5 p. o. 10-20 p. o.	0.025-0.150 i. m. 0.025-0.150 i. m.	2 2	I. R.
	Van Proosdij-Hartzema et de Jongh, 1959	5 i. v.	0.0125 i. v.	1/2	R.
 2HCl Moxizine	Boyd et Cassell, 1957 Ducrot et Koetschet, 1956	5-20 p. o. 2 s. c. 5 s. c.	D. S. E. i. m. 0.1 s. c. 0.1 s. c.	2 1/2 1/2	R. 35 % R. 45 % R.

Tableau VII: Antihistaminiques de synthèse · Diamines (d).

structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		T (hrs)	résul- tats
		substances	apomorphine		
 Phénéthazine	Boyd et coll., 1955	1-20 p. o.	0.025-0.150 i. m.	2	I.
	Courvoisier et coll., 1953	40 p. o. 5 s. c.	0.025-0.150 i. m. 0.1 s. c.	2 1/2	R. 65 % R.
	Ducrot et Koetschet, 1956	20 s. c. 20 s. c.	0.1 s. c. 0.1 s. c.	1/2 1/2	96 % R. 96 % R.
 Prométhazine	Boyd et Boyd, 1953	20-40 p. o.	0.05 i. m.	1	R.
	Boyd et coll., 1955	1/2-10 p. o. 20 p. o.	0.025-0.150 i. m. 0.025-0.150 i. m.	2 2	I. R.
	Brand et coll., 1954	≤D. T. (1) p. o.	0.01-0.03 i. v.	1/2-1	I.
	Courvoisier et coll., 1953	20 s. c.	0.1 s. c.	1/2	67 % R.
	Ducrot et Decourt, 1951	20 s. c.	0.1 s. c.	1/2	67 % R.
	Ducrot et Koetschet, 1956	20 s. c.	0.1 s. c.	1/2	67 % R.
	Fellows et Cook, 1957	17 s. c.	D. M. E. (2) s. c.	-	50 % R.
	Moser et coll., 1951	20 s. c.	0.2 s. c.	1/4	I.
	Viaud, 1954	2 s. c.	0.1 s. c.	1/2	I.
 2-chloro-prométhazine	Fellows et Cook, 1957	15 s. c.	D. M. E. (2) s. c.	-	50 % R.

(1) : D. T. = doses toxiques

(2) : sulfate d'apomorphine.

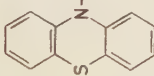
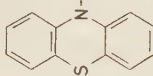
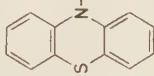
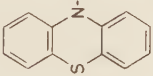
structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		T (hrs)	résul- tats
		substances	apomorphine		
 Diéthazine	Boyd et coll., 1955 Pierre et Cahn, 1957	≤ 20 p.o. 1.25 s.c. 2.0 s.c. 2.5 s.c.	0.025-0.150 i.m. D.M.E. s.c. D.M.E. s.c. D.M.E. s.c.	2 1/2 1/2 1/2	I. I. 60 % R. 100 % R.
 Ethopropazine	Boyd et coll., 1955 Ducrot et Decourt, 1951	1-40 p.o. 80 p.o. 5 s.c. 20 s.c.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m. 0.1 s.c. 0.1 s.c.	2 2 1/2 1/2	I. R. R. 96 % R.
 Thiazinamium	Boyd et coll., 1955 Ducrot et Decourt, 1951	≤ 80 p.o. 20 s.c.	0.025-0.150 i.m. 0.1 s.c.	2 1/2	I. 69 % R.
 Pyrathiazin.	Boyd et coll., 1955 Ducrot et Koetschet, 1956 Viaud, 1954	1/2-10 p.o. 20 p.o. 2 s.c. 2 s.c.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m. 0.1 s.c. 0.1 s.c.	2 2 1/2 1/2	I. R. 45 % R. 45 % R.

Tableau VIII: Antihistaminiques de synthèse - Monoamines.

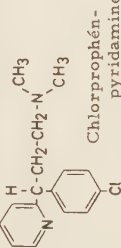
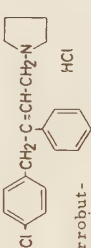
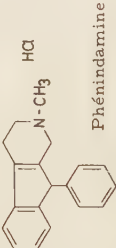
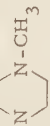
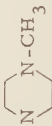
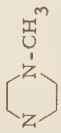
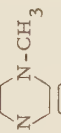
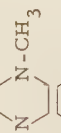
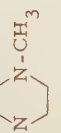
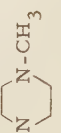
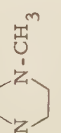
structure et dénomination	auteurs	doses mg/kg modes d'administration		T (hrs)	résul- tats
		substances	apomorphine		
 Prophepyridamine	Boyd et coll., 1955	1/2-5 p.o. 10-20 p.o.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	2 2	I. R.
 Chlorprophepyridamine	Boyd et coll., 1955	0.1-2 p.o. 5-10 p.o.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	2 2	I. R.
 Pyrbutamine	Boyd et coll., 1955	1-20 p.o. 40 p.o.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	2 2	I. R.
 Phénindamine	Boyd et coll., 1955	1-20 p.o. 40 p.o.	0.025-0.150 i.m. 0.025-0.150 i.m.	2 2	I. R.

Tableau IX: Neuroleptiques - N-(3-dialkylaminopropyl)-phénothiazines.

Structure I (1)			C. P. Z. = 1 (2)	DE ₅₀ (3)	Crit. (4)	voie (5)		apomorphine mg/kg	T (hrs) (6)	auteurs
R	X	NAA'				S.	A.			
H	H	N(CH ₃) ₂ Promazine HCl	1/20 <1/77	5.8 <6	R. P.	s. c. i. v.	s. c. i. v.	D. M. E. (7) 0.0227	- 1/2	Fellows et Cook, 1957 Rosenkilde et Govier, 1957 Seifter et coll., 1957 Wirth et coll., 1957, 1958
C1	H	N(CH ₃) ₂ Chlorpromazine	1/10	2.5	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Begley et coll., 1960 Berti et Ferrari, 1959 Besançon, 1957a Boyd et coll., 1953 Boyd et coll., 1954 Boyd et coll., 1954 Boyd et coll., 1954 Boyd et coll., 1954 Boyd et coll., 1954 Boyd et coll., 1955 Brand et coll., 1954 Cook et Toner, 1954 Cook et Toner, 1954 Cook et Toner, 1954 Cook et Toner, 1954 Courvoisier et coll., 1953, 1957a, d, 1958a, b, c " " " " " " Ducrot et Koetschet, 1956 Fellows et Cook, 1957 Förster et Kunze, 1961 Friend et Lemore, 1957 Glaviano et Wang, 1955 Glaviano et Wang, 1955 Glaviano et Wang, 1955

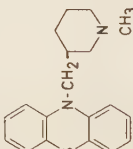
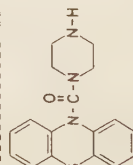
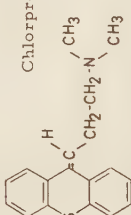
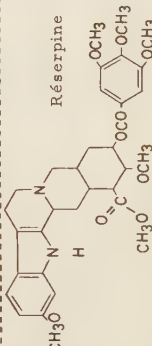
structure I (1)			C.P.Z. = 1 (2)	DE ₅₀ (3)	Crit. (4)	voie (5)		apomorphine mg/kg	T (hrs) (6)	auteurs
R	X	NAA'				S.	A.			
		Chlorpromazine (suite)	1	<0.5	P.	i.v.	i.v.	0.05	0-1/60	Glaviano et Wang, 1955
			1	0.5	R.	s.c.	s.c.	0.1	1/2	Julou et coll., 1961b
			1	1.2	R.	p.o.	s.c.	0.1	1 1/2	Julou et coll., 1961b
			1	<0.5	P.	s.c.	i.v.	0.02	4	Laffan et coll., 1961
			1	0.5	R.	s.c.	s.c.	0.1	1/2	Lambert et coll., 1961
			1	1.5	R.	p.o.	s.c.	0.1	1 1/2	Lambert et coll., 1961
			1	<5	P.	s.c.	s.c.	0.1	1/2	Mirsky et coll., 1959
			1	0.5	P.	i.m.	s.c.	1.0 mg T	1/2	Møller Nielsen et Neuhold 1959
			1	<1.0	P.	s.c.	s.c.	0.1	1/2	Pellmont et coll., 1960
			1	<5.0	P.	p.o.	s.c.	0.1	1/2	Pellmont et coll., 1960
			1	<0.5	P.	s.c.	i.v.	0.052	1	Piala et coll., 1955
			1	<12.5	P.	-	i.v.	0.012	-	Pontuck et Toldy, 1959
			1	<10	R.	p.o.	s.c.	0.1	1	Randall et coll., 1961
			1	0.0781	P.	i.v.	i.v.	0.0227	1/2	Rosenkilde et Govier, 1957
			1	-	R.	-	-	-	-	Rynosuke et coll., 1956
			1	0.1	R.	s.c.	s.c.	0.1	1	Schallek et coll., 1956
			1	0.075	R.	s.c.	s.c.	0.1	1	Schallek et coll., 1959
			1	<2	R.	s.c.	s.c.	0.2	1	Schallek et coll., 1959
			1	4.3	R.	p.o.	s.c.	0.1	1	Schallek et coll., 1959
			1	0.59	P.	s.c.	s.c.	0.1	1	Staniszewski, 1960
			1	0.019	P.	i.v.	i.v.	D.M.E. + 25%	1	Stone et coll., 1960
			1	0.828	P.	p.o.	i.v.	0.01-0.03	1	Tedeschi et coll., 1958
			1	<2	R.	s.c.	s.c.	0.01	2	Viaud, 1954
			1	0.71	P.	i.v.	i.v.	0.1	1/2	Wang, 1958
			1	3.3	P.	i.v.	i.v.	0.5	1/6-1/4	Wang, 1958
			1	0.25	P.	s.c.	s.c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
			1	<5	P.	p.o.	s.c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
CF ₃	H	N(CH ₃) ₂	10	-	-	-	-	-	-	Burke et coll., 1957
			8-10	-	-	-	-	-	-	Comer et coll., 1957
		Trifluoromazine	6.5	0.06	P.	s.c.	i.v.	0.02	1/2-4	Laffan et coll., 1961
			10	<0.1	P.	s.c.	i.v.	0.052	1	Piala et coll., 1955

Structure I (1)			C. P. Z. = 1 (2)	DE ₅₀ (3)	Crit. (4)	voie (5)		apomorphine mg./kg	T (hrs) (6)	auteurs
R	X	NAA'				S.	A.			
OCH ₃	H	N(CH ₃) ₂ Methopromazine	1	<1	R.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Courvoisier et coll., 1957a Viaud, 1954
COCH ₃	H	N(CH ₃) ₂ Acetopromazine	- - 1	- <1 0.5	R. P. P.	s. c. s. c. s. c.	s. c. s. c. s. c.	D. M. P. 0.1 0.1	1/2 1/2 1/2	Mercier et coll., 1957 Mercier et coll., 1957 Wirth et coll., 1958
C ₂ H ₅ CO	H	N(CH ₃) ₂	1	0.5	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
nC ₃ H ₇ CO	H	N(CH ₃) ₂	1	0.5	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
CN	H	N(CH ₃) ₂ Cyamépromazine	3.3 6.7	0.15 0.18	R. R.	s. c. p. o.	s. c. s. c.	0.1 0.1	1/2 1 1/2	Julou et coll., 1961b Julou et coll., 1961b
H	CH ₃	N(CH ₃) ₂ Aliméazine	1/3	1.5	R.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Courvoisier et coll., 1958a
OCH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂ Lévomépromazine	1	0.5	R.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Courvoisier et coll., 1957a, c, d, 1958b Courvoisier et Leau, 1959 Julou et coll., 1961b
H	H	N  N-CH ₃ Pérazine	1	0.5	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
Cl	H	N  N-CH ₃ Prochlorpérazine	4-5 1 1 3-4 6	0.5 2 < 5 2 < 5 0.15 0.25	P. P. P. R. R.	p. o. p. o. p. o. s. c. p. o.	s. c. i. m. i. m. s. c. s. c.	0.1 0.025-0.075 D. S. E. 0.1 0.1	1/2 2 2 1/2 1 1/2	Berti et Ferrari, 1959 Boyd, 1957 Boyd et Cassell, 1957 Courvoisier et coll., 1957a, b, d; 1958b, c

structure I (1)			C. P. Z. = 1 (2)	DE ₅₀ (3)	Crit. (4)	voie (5)		apomorphine mg/kg	T ^r (hrs) (6)	auteurs
R	X	NAA'				S.	A.			
Prochlorpérazine (suite)			-	<2	R.	rect.	s. c.	0.1	1/2	Courvoisier et Leau, 1959 Ducrot et Koetschet 1956 Friend et Lemore, 1957 Lambert et coll., 1961 Lambert et coll., 1961 Rosenkilde et Govier, 1957
CF ₃	H		18	0.046	P.	p. o.	i. v.	0.01	2	Tedeschi et coll., 1958
	Trifluopérazine									
	H		70	0.007	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
	H		20	0.025	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
SO ₂ N(CH ₃) ₂	H		70	0.007	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
	Thiopérazine									
Cl	H		167 300	0.003 0.005	R. R.	s. c. p. o.	s. c. s. c.	0.1 0.1	1/2 1 1/2	Courvoisier et coll., 1958b
	CH ₃		2 6	0.23 0.25	R. R.	s. c. p. o.	s. c. s. c.	0.1 0.1	1/2 1 1/2	Courvoisier et coll., 1958b, c
Dimaléate 6.710 R. P.										

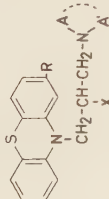
Structure I (1)			C. P. Z = 1 (2)	DE ₅₀ (3)	Crit. (4)	voie (5)		apomorphine mg/kg	T (hrs) (6)	auteurs
R	X	NAA'				S.	A.			
Cl	H		30 24.2	0.007 0.0032	P. P.	s. c. i. v.	i. v. i. v.	0.02 0.0227	1/2-4 1/2	Laffan et coll., 1961 Rosenkilde et Govier, 1957 Roth et coll., 1959 Wang, 1958 Wang, 1958
		Perphénazine	16.6 47.8	0.043 0.07	P. P.	i. v. i. v.	i. v. i. v.	0.1 0.5	1/6-1/4 1/6-1/4	
CF ₃	H		<124	0.002	P.	s. c.	i. v.	0.02	4	Laffan et coll., 1961
		Fluphénazine								
Cl	H		4.6	0.004	P.	i. v.	i. v.	0.01-0.03	1	Stone et coll., 1960
		Thiopropazate								
SO ₂ ^N (CH ₃) ₂	H		6.2 30	0.08 0.05	R. R.	s. c. p. o.	s. c. s. c.	0.1 0.1	1/2 1/2	Lambert et coll., 1961 Lambert et coll., 1961
		9.260 R. P.								
H	H		<1/2	>1	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
CH ₃ CO	H	"	<1/2	>1	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
C ₂ H ₅ CO	H	"	1	0.5	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958
nC ₃ H ₇ CO	H	"	1	0.5	P.	s. c.	s. c.	0.1	1/2	Wirth et coll., 1957, 1958

Tableau X: Neuroleptiques divers.

Structures	C. P. Z. = 1 (2)	DE ₅₀ (3)	Crit. (4)	voie (5)		apomorphine mg/kg	T (hrs) (6)	auteurs
				S.	A.			
 Mépazine HCl	- -	> 20 > 6	R. R.	p.o. i.v.	i.m. i.v.	D.S.E. 0.0227	2 1/2	Boyd et Cassell, 1957 Rosenkilde et Govier, 1957
 M.D. 5.501	-	> 60	R.	s.c.	s.c.	D.M.E.	1/2	Pierre et Cahn, 1957
 Chlorprothixène HCl	1 1 1	0.5 < 0.5 < 2.0	P. P. P.	i.m. s.c. p.o.	s.c. s.c. s.c.	1 mg T. 0.1 0.1	1/2 1/2 1/2	Møller Nielsen et Neuhold 1959 Pellmont et coll., 1960 Pellmont et coll., 1960
 Risperine	- - - -	Inact. > 0.2 < 0.1 < 0.025 < 1.5	- R. R. P. P.	- i.p. i.m. p.o. i.v.	- i.m. i.m. i.v. i.v.	- D.S.E. D.M.E. D.M.E. D.M.E.	- 1 1/2 5-72 A.C. 15 5	Ballinger et Borison, 1956 Boyd et Cassell, 1957 Förster et Kunze, 1961 Malhotra et Sidhu, 1956 Malhotra et Sidhu, 1956

Structures	C. P. Z. = 1 (2)	DE ₅₀ (3)	Crit. (4)	voie (5)		apomorphine mg/kg	T (hrs) (6)	auteurs
				S.	A.			
Rescinnamine	-	<0.4	R.	i. m.	i. m.	D. M. E.	-	Förster et Kunze, 1961
7,162 R.P. (racémique)	1/3-1/2 1/3	1.3 3.5	R. R.	s. c. p. o.	s. c. s. c.	0.1 0.1	1/2 1 1/2	Julou et coll., 1961a Julou et coll., 1961a
10,633 R.P. (isomère droit)	1/4-1/3 1/5-1/4	1.7 5.5	R. R.	s. c. p. o.	s. c. s. c.	0.1 0.1	1/2 1 1/2	Julou et coll., 1961a Julou et coll., 1961a
10,645 R.P. (isomère gauche)	1/2-1 1/2-1	0.8 2.0	R. R.	s. c. p. o.	s. c. s. c.	0.1 0.1	1/2 1 1/2	Julou et coll., 1961a Julou et coll., 1961a

(1): Structure I :



(2): C. P. Z. = 1: chlorpromazine = 1. (3): DE₅₀ évaluée en mg/kg.
 (4): Crit.: Critère d'activité. R. = Réduction de la fréquence des vomissements - P. = Protection complète.
 (5): voie: Mode d'administration. S.: Substance examinée.
 (6): T: Intervalle en heures entre l'administration de la substance et l'administration de l'apomorphine.
 (7): D. M. E.: Dose minimale effective. (8): C. P. Z. administrée 15' après administration de l'apomorphine. (9): C. P. Z. administrée quelques secondes après le 1^{er} vomissement apomorphinique. + rect.: par voie rectale. mg T = mg par poids total.
 C. 15 = administration chronique pendant 15 jours.

Tableau XI: Anesthésiques.

Dénomination	Auteurs	Activité anti-apomorphinique
Chloral	Kudrin, 1954	R. après 0.4 à 0.5 (1)
Chloralose	Camus, 1912, 1913	R. ou P.
	Cheymol et Quinquaud, 1945f, g et 1952a	P. après 1.0 i. v. (A = 2 i. v. ou s. c.; T. = 1/3)
Chlorétone	Molitor, 1926	R. ou P.
Chloroforme	Budin, 1875; Coyne, 1874; Coyne et Budin, 1874	P. après doses suffisantes pour provoquer une anesthésie profonde
	Sabbatani, 1892	P. après inhalation
Isopral	Molitor, 1926	R. ou P.
Methylprylon	Schallex et coll., 1959	50% P. après 48 s. c. (A: 0.1 s. c.; T. = 1)
Pentobarbital	Schallex et coll., 1959	50% P. après 6.4 s. c. (A: 0.1 s. c.; T. = 1)
Phenobarbital	Chen et Ensor, 1950	R. après 30 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. = 1/2)
Somnifène	Cheymol et Quinquaud, 1952a et b	I. après 0.2 cm ³ i. v. (A: 2 i. v.; T. = 1) P. après 0.3 à 0.4 cm ³ i. v. (A: 2 i. v.; T. = 2/3)
Véronal	Hashimoto et Hotta, 1928	R. ou P.

(1): Toutes les doses sont exprimées en mg/kg sauf indication mgT = mg poids total.

Abréviations: R. = Réduction de la fréquence des vomissements; P. = Protection complète; I. = Inactif; T. = Intervalle en heures entre l'administration de la substance et l'administration de l'apomorphine; D.E. = Dose effective; D.M.E. = Dose minimale effective; A. = Apomorphine.

Tableau XII: Analgésiques.

Dénomination	Auteurs	Activité anti-apomorphinique
Aniléridine	Orahovats et coll., 1957	R. après 0.25 et 0.50
Chloromorphides	Harnack et Hildebrandt, 1911	R. ou P.
	Issekutz, von, 1912	R. ou P.
Codéine	Issekutz, von, 1912	P. après 10-13 s. c. (A: 1 mgT; T. = 1/2) P. après 5.6-7.5 s. c. (A: 1 mgT; T. = 1/2)
Dihydrocodéine	Eddy et Reid, 1934	P. après 2 à 3 s. c. (A: 1 s. c.; T. = 1/2)
Dihydromorphinone	Eddy et Reid, 1934	P. après 0.3 s. c. (A: 1 s. c.; T. = 1/3) R. après 0.15-0.25 s. c.
	Emerson et Moodey, 1935	P. après 2 s. c.
Héroïne	Issekutz, von, 1912	P. après 0.5 s. c. (A: 1 mgT; T. = 1/2)
Morphine	De Busscher, 1902	P. après 5 à 10
	Eddy et Reid, 1934	R. après 0.3 (A: 1 s. c.; T. = 1/3) 25% P. après 0.7 (A: 1 s. c.; T. = 1/3) 50% P. après 1.0 (A: 1 s. c.; T. = 1/3) 100% P. après 3.0 (A: 1 s. c.; T. = 1/3)
	Guinard, 1895	R. ou P.
	Hatcher et Weiss, 1923	P. après application de 0.02 sur le plancher du 4ième ventricule (A = 1, i. m.)
	Hildebrandt, 1911	R. ou P.
	Issekutz, von, 1912	P. après 0.6 à 3.0 s. c. (A=1; T.=1/2)
	Issekutz, von et Varady, 1934	P. après 5 s. c. (A: 0.5; T. = 12-24)
	Koppanyi, 1930, 1933	P. après i. v. et application sur le 4ième ventricule (A: D. E.)
	Kudrin, 1954	R. après 0.012 à 0.014
	Leake, 1922	I. après 10 (A: 2 x D. M. E.; T. = 1/3) P. après 10 (A: 2 x D. M. E.; T. = 2-3)
	Macht, 1916 a, b	R. ou P.
	Shemano et coll., 1961	13% P., 63%P., 63%P., 100% après 0.10, 0.25, 0.50 et 1.0 s. c. (A: 0.01 i. v.; T. = 1)
Phenazocine	Shemano et coll., 1961	11%P., 21%P., 36%P., 74%P., après 0.005, 0.025, 0.05 et 0.10 s. c. (A: 0.01 i. v.; T. = 1)
Phenylramidol	O'dell et coll., 1960	I. après 20 i. v. ou s. c. (A: 0.05 i. v.; T. = 1/2)

Tableau XIII: Sympatholytiques et adrénolytiques.

Dénomination	Auteurs	Activité anti-apomorphinique
Dibénamine	Freedman et Giarman, 1956	I. après 2.0 i.p. (A: 0.06 ou 0.1; T.=1/3) R. après 2.0 i.p. (A: 0.1; T.=2 1/2-6) 100% P. après 2.0 i.p. (A:0.06; T.=2 1/2-6)
Ergotamine	Cheymol et Quincaud, 1945d, 1948, 1950a, 1952a	P. après 1.0 i.v. (A: 1 s.c.; T.=1/4) R. après 1.0 i.v. (A: carré d'ouate imbibé d'un soluté à 0.1 g/litre sur le bulbe; T.=1/12) P. après instillation sur le plancher du 4ième ventricule
Ergotoxine	Hatcher et Weiss, 1923	P. après i.v.
Yohimbine	Cheymol et Quincaud, 1945a, b; 1950a; 1952a	I. après 0.5 à 3.0 s.c. ou i.v. (A: 1 s.c.; T.=1/5) P. après 0.5 à 3.0 s.c. ou i.v. (A: 1 i.v.; T.=1/5) I. (A: 2.0 s.c.) P. (A: 2.0 i.v.) P. après 6 s.c. ou i.v. (A: 1 s.c.; T.=1/5) P. après 3 i.v. (A: carré d'ouate imbibé d'un soluté à 0.1 g/litre sur le bulbe; T.=1/12).

Tableau XIV: Parasympatholytiques.

Dénomination	Auteurs	Activité anti-apomorphinique
Atropine sulfate	Boyd et Cassell, 1957	I. après ≤ 20 p. o. (A:D. S. E. ; T. =2)
	Chen et Ensor, 1950	I. après 1.0 p. o. (A:0.1 s. c. ; T. =1/2) R. après 4.0 p. o. (A:0.1 s. c. ; T. =1/2)
	Cheymol et Quinquaud, 1950b	I. après application directe sur le bulbe, contact 10 min. d'un carré d'ouate imbibé d'une solution de 2 à 400 g/litre (A:2 i. v. ; T. =1/5)
	Eggleston, 1916	I. après i. v.
	Hatcher et Weiss, 1923	I.
Cycrimine HCl	Boyd et Cassell, 1957	I. après ≤ 20 p. o. (A:D. S. E. ; T. =2)
Dicyclomine HCl	Boyd et Cassell, 1957	I. après ≤ 20 p. o. (A:D. S. E. ; T. =2)
Homatropine CH_3Br	Boyd et Cassell, 1957	I. après ≤ 50 p. o. (A:D. S. E. ; T. =2)
Méthanéline bromure	Boyd et Cassell, 1957	Potentialisation après 50 p. o. (A: D. S. E. ; T. =2)
Propanthéline bromure	Boyd et Cassell, 1957	I. après ≤ 50 p. o. (A:D. S. E. ; T. =2)
Scopolamine HBr	Boyd et Cassell, 1957	I. après ≤ 20 p. o. (A:D. S. E. ; T. =2)
	Chen et Ensor, 1950	I. après 1 p. o. (A: 0.1 s. c. ; T. =1/2)
Scopolamine CH_3Br	Boyd et Cassell, 1957	I. après ≤ 50 p. o. (A:D. S. E. ; T. =2)
	Chen et Ensor, 1950	I. après 1 p. o. (A: 0.1 s. c. ; T. =1/2)

Tableau XV: Substances diverses.

Dénomination	Auteurs	Activité anti-apomorphinique
Alséroxylon	Malhotra et Sidhu, 1956	R. après 0.1 p.o. (pendant 15 jours; A: D.M.E.)
Ammoniac	Sabbatani, 1892	R. après 6.0 i.v. (T.=5; A: D.M.E.)
Amphétamine	Boyd et Cassell, 1957	R. ou P. après vaporisation
		I. après ≤ 2.0 p.o. (A:D.S.E.; T.=2)
		R. après ≥ 5.0 p.o. (A:D.S.E.; T.=2)
Apomorphine	Hatcher, 1924;Koppanyi, 1930;Leake, 1922;Guinard, 1898;Dordoni, 1951	P. après doses très hautes et doses répétées
Benactyzine (butoxy-)	Begley et coll., 1960	I. après 15 i.p. (A: 0.1 s.c.; T.=1)
	Begley et coll., 1960	I. après 40 i.p. (A: 0.1 s.c.; T.=1)
		I. après 32 p.o. (A: 0.1 s.c.; T.=1)
(propoxy-)	Begley et coll., 1960	I. après 32 p.o. (A: 0.1 s.c.; T.=1)
(hexyloxy-)	Begley et coll., 1960	I. après 32 p.o. (A: 0.1 s.c.; T.=1)
BOL-180 (1)	Dhawan et Gupta, 1961	I. après 0.05 i.v. (A:0.05 i.v.; T.=1/4)
CaCl ₂ (Ca ⁺⁺)	Di Mattei, 1927	R. ou P.
CeCl ₂	Hara, 1923	R. ou P.
8-Chlorothéophylline	Chen et Ensor, 1950	I. après 20 p.o. (A: 0.1 s.c.; T.=1)
Chlordiazepoxide	Randall et coll., 1960, 1961	34% R. après 40 p.o. (A:0.1 s.c.; T.=1)
Cocaïne	Aducco, 1890	R. ou P. après application sur le plancher du 4ième ventricule
Diazepam	Randall et coll., 1961	I. après 40 p.o. (A:0.1 s.c.; T.=1)
Digitaline	Gold et coll., 1931	R. ou P. après des doses cardio-toxiques
Epinéphrine	Boyd et Cassell, 1957	Potentialisation après ≥ 0.1 i.p. (A: D.S.E.; T.=5 à 15")
	Toldy, 1959	R. après 0.04 (A: 0.01; T.=1/12)
	Kurata et Hashimoto, 1954	R. après 0.005
Extr. d'hypophyse	Di Mattei, 1927	R. ou P.
Glycine	Koster, 1958	R. après 250 i.v. (A:0.02 i.v.; T.=1/60)
Indoléthylpyridines	Mirsky et coll., 1959	
n-benzyl		60% R. après 20 s.c. (A:0.1 s.c.)
n-méthyl		I. après 20 s.c. (A: 0.1 s.c.)

./. tableau XV

Dénomination	Auteurs	Activité anti-apomorphinique
Insuline	Elias et Violin, 1928	I.
L. S. D. 25 (2)	Dhawan et Gupta, 1960, 1961	50 % R. après 0.013 i. v. (A: 0.05 i. v. T. =1/4)
Méprobamate	Randall et coll., 1960, 1961	I. après 40 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. =1)
	Schallek et coll., 1959	I. après 240 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. =1)
Narcotine	Issekutz, von, 1912	I. après 500 mgT. (A: 1 mgT.; T. =1/2)
Nicotine	Hatcher et Weiss, 1927a,b	I.
Paraéthoxy- cainamide	Besançon, 1957a, b; 1958	50 % R. après 20 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2)
(Ortho-Chloro-)	Besançon, 1957a, b; 1958	86 % R., 70 % R. et 63 % R. après 20 p. o.; 10 s. c., et 20 s. c. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2)
Pipradol	Boyd et Cassell, 1957	I. après ≤ 5.0 p. o. (A: D. S. E.; T. =2)
Procaïnamide	Besançon, 1957a, b; 1958	60 % R. après 20 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2)
(Ortho-Chloro-)	Besançon, 1957a, b; 1958	66 % R. et 100 % P. après 10 et 20 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2, 3, 6) 80 % R., 75 % R. et 100 % après 5, 7.5 et 10 s. c. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2)
	Staniszewski, 1960	0 %, 17 % R. et 60 % R. après 2.4 et 8 s. c. (A: D. M. E. + 25 %; T. =1)
Procaïne	Besançon, 1957, 1958	I. après 20 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2)
	Cheymol et Quincaud, 1945c, 1950a, 1952a	I. après 50 i. v. (A: carré d'ouate imbibé d'un soluté à 0.1 g/litre sur le bulbe; T. =1/12)
	Cheymol et Quincaud, 1945c, 1950a, 1952a	I. après 50 i. v. (A: 1 s. c. ou i. v.; T. =1/5)
	Cheymol et Quincaud, 1945c, 1950a, 1952a	I. après 50 i. v. (A: 2 i. v. ou s. c.; T. =1/12)
(Ortho-Chloro-)	Besançon, 1957a, b; 1958	11 % R. après 20 s. c. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2)
Propylène gly- col	Kurata et Hashimoto, 1954	R. après 400 s. c.
Propyl phényl hydantoïne	Chen et Ensor, 1950	I. après 10 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2) R. après 20 p. o. (A: 0.1 s. c.; T. =1/2)
Raubasine	Förster et Kunze, 1961	R. après 5 i. m. (A: D. M. E.; T. =72-144)
	Kroneberg, 1958	R. après 1 à 2 i. v. (A: 0.1 s. c.; T. =0), a reproduire 2 à 3 fois toutes les 10 minutes.

./.. tableau XV

Dénomination	Auteurs	Activité anti-apomorphinique
Tetrabenazine	Förster et Kunze, 1961	R. et 25% R. après 5 et 10 p.o. (A: 0.1 s.c.; T.=1/2)
Thébaïne	Hildebrandt, 1911	R. après 2 i.m. (A: D.M.E.; T.=5-72)
	Issekutz, von, 1912	P. après 32 mgT (A: 0.5 mgT)
Triméglamide	Cronheim et coll., 1958	P. après 8 s.c. (A: 0.3; T.=1/2)
Triméthobenzamide	Schallek et coll., 1959	R. après 3 x 36 p.o. (A:0.008 i.v.) 50% P. après 2.5 s.c. et 20 p.o. (A: 0.1 s.c.) 100% P. après 20 s.c. et 40 p.o. (A: 0.1 s.c.; T.=1) 100% P. après 40 s.c. (A: 0.2 s.c.)
Trioxazin	Borsy, 1960	R. après 75 i.m. (A: 0.05 i.v.)

(1) BOL-180 = d-bromolysergic acid diéthylamide.

(2) L.S.D. 25 = d-lysergic acid diéthylamide.

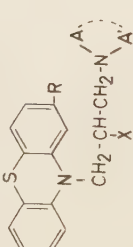
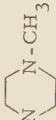
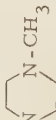
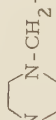
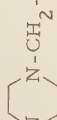
IV. Conclusions:

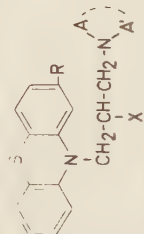
Les substances les mieux étudiées par les différents auteurs sont les analgésiques morphiniques, les antihistaminiques et les neuroleptiques.

Les résultats de ces études conduisent aux généralisations suivantes:

- A. Tous les antihistaminiques de synthèse possèdent une activité anti-apomorphinique certaine, mais peu prononcée et, par conséquent, difficile à mettre en évidence (Tableaux VI, VII, VIII).
Après administration de doses élevées on constate en général une réduction partielle de la fréquence des vomissements.
- B. Tous les neuroleptiques sont actifs. Parmi les dérivés de la phénothiazine on rencontre les antagonistes de l'apomorphine les plus actifs et les plus spécifiques, décrits dans la littérature (Tableaux IX, X). Certaines de ces substances sont capables d'inhiber complètement l'effet émétique de l'apomorphine à de très faibles doses n'ayant aucun autre effet connu sur le comportement du chien.
La présence d'un substituant en position 2 (=R) du noyau phénothiazinique influence en général favorablement l'activité (Tableau XVI) anti-émétique. Les dérivés de la méthylpipérazine sont plus actifs que les diméthylaminopropyl-phénothiazines correspondantes.
Les dérivés morpholiniques sont moins actifs.
- C. L'activité émétique des analgésiques morphiniques est bien connue. Malgré cela, ces substances possèdent également une activité anti-apomorphinique prononcée à doses relativement élevées (Tableau XII).
- D. L'action émétique de l'apomorphine est fortement inhibée chez l'animal anesthésié. Tous les anesthésiques semblent avoir cette propriété inhibitrice (Tableau XI).
- E. Tous les parasympholytiques étudiés sont inactifs (Tableau XIV).
- F. Pour les autres types de substances, il serait prématuré de vouloir généraliser. Certaines séries pharmacologiques, comme p. ex. les sympatholytiques, les dérivés de la procainamide et de la triméthobenzamide, méritent une étude plus approfondie (Tableaux XIII, XV).

Tableau XVI: Comparaison de l'activité anti-apomorphinique (chlorpromazine = 1) des neuroleptiques dérivés de la phénothiazine (voie sous-cutanée).

		R									
X	NAA'	H	Cl	CF ₃	CN	OCH ₃	COCH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₃ H ₇	SO ₂ N(CH ₃) ₂	
H	N(CH ₃) ₂	1/10	1	6.5-10	3.3	1	1	1	1	-	
CH ₃	N(CH ₃) ₂	1/3	-	-	-	<1	-	-	-	-	
H		1	1-6	18	-	-	70	20	70	167	
CH ₃		-	2	-	-	-	-	-	-	-	
H	 -CH ₂ -OH	-	16-48	<124	-	-	-	-	-	-	
H	 -CH ₂ -OCOCH ₃	-	4.6	-	-	-	-	-	-	-	

		R									
X	NAA'	H	Cl	CF ₃	CN	OCH ₃	COCH ₃	COC ₂ H ₅	COC ₃ H ₇	SO ₂ N(CH ₃) ₂	
H		-	-	-	-	-	-	-	-	6.2	
H		<1/2	-	-	-	-	<1/2	1	1	-	

CHAPITRE IV.

TECHNIQUES EXPERIMENTALES et SUBSTANCES EXAMINEES.

I. Techniques expérimentales.

A. Données générales.

1. Les expériences furent faites sur 85 chiens adultes des deux sexes et de races diverses. Le poids des chiens variait entre 4 et 20 kgs.
Les essais se sont poursuivis durant une période de deux ans.
2. Le jour de l'expérience les chiens furent amenés dans un local conditionné (temp. : $22 \pm 2^\circ \text{C}$; humidité relative: $65 \pm 15\%$). Ils furent placés séparément dans des niches à parois d'Eternit ayant un volume d'environ 1 m^3 , n'étant pas attachés ils jouissaient d'une certaine liberté de mouvement à l'intérieur de la cage. Au cours de l'expérience les animaux n'étaient jamais importunés et une même personne s'occupait de l'entretien et de l'observation des animaux.
3. La nourriture, consistant en viande, lait, pain et légumes, était standardisée. L'état de santé des animaux fut vérifié par un contrôle de poids au début de chaque expérience.
4. L'intervalle entre 2 injections chez le même animal variait de 2 à 5 jours. Des périodes de repos plus longues avaient uniquement pour cause des raisons indépendantes de l'expérience même.

Les solutions étaient préparées la veille ou le jour même de l'essai. Numérotées, la substance et la dose étaient inconnues de l'observateur.

5. L'apomorphine HCl en solution aqueuse fut administrée par voie sous-cutanée à la dose uniforme de 0,31 mg/kg.

Les substances à examiner furent administrées également par voie sous-cutanée en séries géométriques de doses (20, 10, 5 0.05 mg/kg).

On n'est que dans des cas exceptionnels que la dose de 10 mg/kg fut dépassée.

7. L'apomorphine HCl et l'antagoniste furent injectés chez un même animal en deux endroits différents du dos. La quantité injectée fut toujours de 0.5 ml/kg.

B. Méthodes employées.

1. Des séries de 3 à 6 doses furent examinées pour chaque substance anti-émétique sur des groupes de 3 chiens ou d'un multiple de trois. Le choix de ces doses fut déterminé par une efficacité de 0 % à 100 % de protection complète.

Le même groupe de 3 chiens servait à l'examen de toutes les doses d'une substance déterminée. Dans chacun des groupes les deux sexes étaient toujours représentés et les poids étaient hétérogènes.

2. Après une période de jeûne allant de 12 à 18 heures et environ 1 à 2 heures ($t = -120'$ à $-60'$) avant le début de l'expérience les chiens recevaient leur nourriture standardisée.

A $t = 0$, la substance à examiner fut injectée par voie sous-cutanée et 30 minutes après, par la même voie, ($t = + 30'$) l'apomorphine HCl à raison de 0.31 mg/kg.

3. Les phénomènes suivants furent annotés.

- a. La période latente: par là nous entendrons dans cette étude le temps qui s'écoule entre l'administration de l'apomorphine et le premier vomissement.

- b. La salivation (dans ce vocable de salivation nous avons intégré les différents phénomènes concomitants c.à.d. se lécher, avaler, bâiller) se situe pendant la période latente et précède de quelques minutes le vomissement proprement dit.

- c. Le vomissement (remise effective du contenu de l'estomac).

Les vomissements furent annotés quant à leur nombre, aux différents temps où ils se sont produits.

La durée totale du vomissement, tel que nous l'avons calculé dans nos résultats est constituée par le temps qui s'est écoulé entre le début du premier et le début du dernier vomissement.

4. Présentation des résultats.

- a. Pour les différentes doses administrées, le nombre de chiens ayant vomis sur le nombre de chiens employés (n'/n).

- b. Le nombre moyen de vomissements par dose.

c. Les valeurs DE_{50} évaluées (dose à laquelle on observe une protection complète vis-à-vis de l'effet émétique de l'apomorphine 0.31 mg/kg s.c. chez 50 % des animaux).

5. Pour contrôler la sensibilité des chiens à des périodes régulières et examiner l'éventuelle accoutumance à l'apomorphine, une injection de contrôle fut faite (NaCl 0.9 % à $t = 0$), avant et après chaque série de doses d'un antiémétique déterminé.

Ainsi fut répété par groupe de 3 chiens le schéma suivant:

- a. Expérience de contrôle n° 1.
- b. 3 à 6 doses d'un antiémétique X.
- c. Expérience de contrôle n° 2.
- d. 3 à 6 doses d'un antiémétique Y.
- e. Expérience de contrôle n° 3. etc...

C. Investigations complémentaires.

1. Durée d'activité de l'antiémétique.

La même méthode fut suivie comme décrite ci-dessus, dans les mêmes conditions de travail. Toutefois la série où l'apomorphine HCl fut administrée après 30 minutes ($t = + 30'$), fut suivie par des séries complémentaires où l'apomorphine HCl fut administrée après 2, 4, 8, 16, 32 et 64 heures.

2. Administration orale de l'antiémétique.

Après une période de jeûne de 18 heures, l'antiémétique fut administré par sonde gastrique à $t = 0$, (0.5 ml/kg). Cette administration fut immédiatement suivie de 20 ml d'eau par la même voie. Les chiens furent nourris 3 heures plus tard ($t = + 180$ min.) et l'apomorphine HCl 0.31 mg/kg s.c. fut injectée 4 heures ($t = + 240$ min.) après l'administration orale de l'antiémétique.

II. Substances examinées.

Au cours de nos recherches nous nous sommes particulièrement intéressés à la pharmacologie de certains nouveaux neuroleptiques non-phénothiaziniques, synthétisés aux départements de chimie organique des Laboratoires de Recherche Dr. C. Janssen, et dont le Halopéridol (R 1625) est à considérer comme le prototype.

Des quelque 800 substances de ce type étudiées jusqu'au mois de décembre 1959, environ 250 furent examinées dans le test anti-apomorphinique chez le chien.

Dans cette étude nous nous limiterons à une série chimiquement homologue de 43 neuroleptiques dérivés du Halopéridol, à 8 autres nouvelles substances que nous avons examinées en détail du point de vue pharmacologique et à 40 substances de référence.

A. Substances de référence, décrites dans la littérature.

1. Neuroleptiques

a. - 19 dérivés de la phénothiazine.

b. - Chlorprothixène, Prothipendyl, Imipramine.

2. Analgésiques

- Morphine et Péthidine.

3. Barbituriques

- Phénobarbital et Pentobarbital.

4. Atropiniques

- Atropine, Scopolamine et Benztropine.

5. Stimulants du S.N.C.

- Amphétamine et Phencyclidine.

6. Meproamate, Hydroxyzine, Chlordiazépoxyde.

7. Orphénadrine et Diéthazine.

8. Papavérine.

9. Yohimbine.

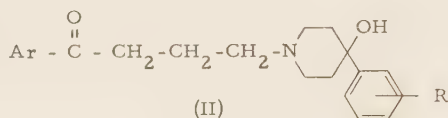
10. Procaïne.

11. Triméthobenzamide.

B. Nouvelles substances (Laboratoires de Recherche Dr. C. Janssen, Beerse).

1. Neuroleptiques.

a. Halopéridol et 42 analogues (structure II).



Halopéridol: Ar = 4-fluoro-phényl.

R = 4-chloro.

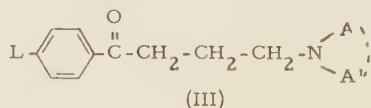
Le Halopéridol est un neuroleptique typique d'une très grande activité. Ses propriétés pharmacologiques sont comparables à celles des dérivés les plus actifs de la pipérazino-propyl-phénothiazine (perphénazine, thiopérazine, thiopropazate).

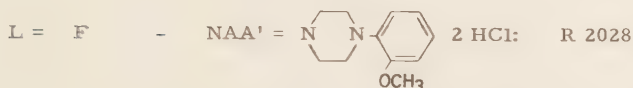
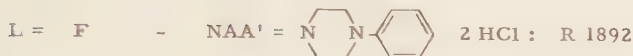
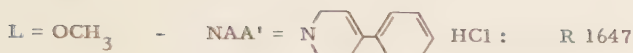
(Boissier et coll., 1960; Boissier et Pagny, 1960; Janssen, 1961; Janssen et Niemegeers, 1959, 1961 a, b; Janssen et coll., 1959 d, 1960 a, b, d; Niemegeers et Janssen, 1960; Schaper et coll., 1960).

En clinique humaine le Halopéridol a surtout été utilisé dans l'agitation psychomotrice, les vomissements ainsi qu'en anesthésiologie. Il semble être plus actif que les neuroleptiques puissants dérivés de la phénothiazine.

(Alleva, 1960; Chantraine et coll., 1960; De Castro et Mundeeler, 1959, 1960; De Haene, 1960; Delay et coll., 1960 a, b; Divry et coll., 1958, 1959a, 1960; Eiff, von et Jesdinsky, 1960; Flegel et coll., 1960; Gerle Bo, 1960; Humbeeck, 1960; Kristjansen, 1959, 1960; Loret, 1960; Meurice, 1960 a, b; Oles, 1960; Paquay et coll., 1959a, b, 1960; Scarlato et Rovetta, 1960; Seabra-Dinis et Moreira da Silva, 1960; Waelkens, 1960a).

b. Anisopéridone (R 1647) - Butropipazone (R 1892) - Haloanisone (R 2028) (structure III).





Ces trois butyrophénones basiques présentent certaines analogies chimiques avec le Halopéridol. Leurs propriétés pharmacologiques et chimiques sont toutefois assez différentes.

Le R 1647 (Divry et coll., 1959b; Waelkens, 1960b) est peu comparable aux substances de référence. Chez l'animal ce corps diminue la motilité spontanée à des doses réduites et très inférieures aux doses provoquant des symptômes de déficit neuromusculaire. En clinique il semble être efficace contre la dépression endogène. Les effets secondaires du type parkinsonien sont peu accusés.

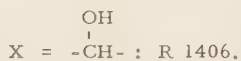
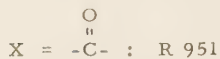
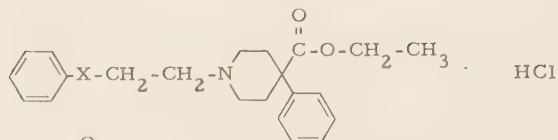
Les propriétés pharmacologiques et chimiques du R 1892 et du R 2028 se ressemblent; le R 2028 étant le plus actif des deux (Janssen, 1961). Il s'agit de deux inhibiteurs de la motilité spontanée donnant des signes neurologiques à fortes doses et possédant une activité adrénolytique très marquée.

En clinique on constate une action sédative très nette, une inhibition de la formation des idées, une tendance à l'hypotension et relativement peu d'effets secondaires du type parkinsonien. Les R 1892 et R 2028 sont par conséquent à considérer comme des neuroleptiques "doux" et assez comparables au chlorprothixène et aux diméthyl-amino-propyl-phénothiazines.

2. Analgésiques.

- a. La dextromoramide (R 875) est un analgésique morphinique dont la bibliographie est devenue très abondante (originaux: Janssen, 1956a; Janssen et Jageneau, 1957, 1958; De Jongh et Van Proosdij-Hartzema, 1957).

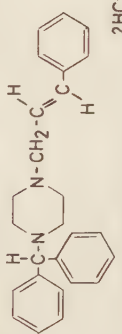
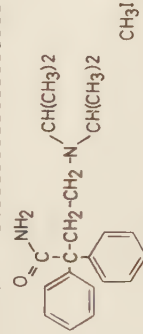
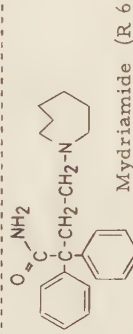
b. R 951 - R 1406 (structure IV).



Les R 951 et R 1406 (phénopéridine) sont deux dérivés de la norpéthidine. (De Castro et Mundeleer, 1959 a, b, c, d; 1960 a, b, c; Janssen et Eddy, 1960; Janssen et coll., 1958, 1959 c, e; Nilsson et Janssen, 1961).

Ce sont des analgésiques morphiniques typiques respectivement environ 100 et 200 fois plus actifs que la péthidine chez l'animal.

c. Autres substances.

Structures	Détermination	Bibliographie
 Cinnarizine (R 516) 2HCl	Antihistaminique puissant à longue durée d'action et dépourvu d'effets sédatifs.	Philipszoon, 1959 van Proosdij-Hartzema et de Jongh, 1959.
 Isopropamide (R 79) CH₃I	Atropinique quaternaire à longue durée d'action, plus actif que l'atropine	de Jongh et coll., 1955; Janssen 1956b; Janssen et coll., 1955, 1956; Mullie, 1956a,b; van Proosdij-Hartzema et coll., 1955
 Mydrilamide (R 658)	Atropinique de synthèse à longue durée d'action, un peu plus actif que l'atropine.	Janssen et coll., 1959b. Pivont et Gougard, 1958. van Proosdij-Hartzema, 1958.
 Diisopropamide (R 253) HCl	Antispasmodique musculotrope, environ 10 fois plus actif que la papavérine, et à faible action atropinique.	Janssen, 1956b.

CHAPITRE V

RESULTATS

1. Expérience de contrôle.

Les expériences de contrôle furent effectuées sur les 85 chiens employés dans les essais antiapomorphiniques. Elles couvrent la même période que les expériences et furent exécutées avant et après chaque série d'examens d'une substance antiémétique, d'après le schéma indiqué au chapitre IV, B, 5.

A. Les résultats obtenus après une première injection d'apomorphine HCl (0.31 mg/kg s.c.) chez 85 chiens de race, de sexe et de poids divers, sont les suivants:

Nombre moyen de vomissements :	14.3	(σ = 5.4).
Période latente en minutes :	7.2	(σ = 3.3).
Durée du vomissement en minutes:	26.7	(σ = 11.0).

B. Ensemble avec le résultat de la première injection (contrôle n° 0) nous avons indiqué dans le tableau XVII les résultats de 20 expériences subséquentes de contrôle. Entre la première et la dernière de ses injections de contrôle, les chiens furent employés en moyenne 96 fois (min. : 90; max. : 110), dans des expériences apomorphiniques.

C. Notons que tout vomissement s'arrêta dans l'heure qui suivit l'administration de l'apomorphine et que dans 95 % des cas la salivation précédait de 1 à 3 minutes le vomissement. Dans 5 % des cas aucune salivation ne fut constatée.

Enfin dans quelque 700 expériences individuelles de contrôle, nous avons observé 3 cas où les chiens n'ont pas vomi du tout. Ces 3 chiens vomissaient toutefois lors d'un nouvel essai deux jours plus tard, ce qui nous a fait conclure que nous avions à faire où bien à une erreur, où bien à une action prolongée produite par l'antagoniste injecté auparavant.

Tableau XVII : Résultats des expériences de contrôle.

Contrôle N°	n'/n (1)	Nombre moyen de vomissements après (2)				Période latente (min.)	Durée latente (min.)
		10 (min.)	20 (min.)	30 (min.)	60 (min.)		
0	25/25	5.2 (3.1)	11.0 (1.9)	13.4 (5.1)	14.9 (4.8)	7.1 (3.6)	27.4 (9.7)
1	25/25	4.3 (2.9)	7.1 (2.3)	8.4 (2.8)	8.6 (3.0)	6.1 (2.6)	17.5 (9.5)
2	25/25	3.6 (1.9)	6.2 (2.4)	7.2 (2.7)	7.4 (3.0)	6.8 (1.9)	16.0 (7.8)
3	25/25	3.6 (1.9)	5.9 (1.7)	6.3 (1.7)	6.4 (2.1)	6.7 (2.5)	13.8 (8.1)
4	25/25	3.4 (1.6)	6.0 (2.0)	6.6 (2.0)	6.9 (2.3)	6.2 (2.0)	17.2 (10.5)
5	25/25	3.3 (1.3)	6.2 (2.2)	6.9 (2.5)	7.4 (2.7)	6.9 (2.2)	18.1 (11.9)
6	25/25	3.1 (1.8)	5.4 (1.9)	6.1 (2.4)	6.4 (2.8)	7.4 (2.3)	16.5 (11.3)
7	25/25	3.4 (1.9)	6.6 (2.9)	7.6 (3.5)	8.2 (4.4)	7.3 (2.7)	18.7 (10.0)
8	25/25	2.6 (1.4)	5.0 (1.7)	5.6 (2.3)	6.1 (3.0)	7.2 (2.2)	14.2 (9.8)
9	25/25	2.2 (1.7)	4.4 (2.1)	5.2 (2.4)	5.2 (2.5)	9.0 (2.6)	13.6 (9.4)
10	25/25	2.4 (1.4)	4.8 (1.4)	5.3 (1.7)	5.4 (1.8)	7.7 (2.2)	14.6 (8.6)
11	25/25	2.5 (1.8)	5.2 (2.1)	5.7 (1.9)	5.8 (2.0)	8.8 (3.6)	12.6 (6.4)
12	25/25	2.6 (1.9)	5.1 (2.1)	5.7 (2.4)	5.9 (2.6)	8.1 (2.9)	14.0 (10.4)
13	25/25	2.2 (1.8)	4.4 (2.1)	5.0 (2.1)	5.0 (2.1)	8.9 (3.7)	10.6 (5.8)
14	25/25	2.7 (2.0)	5.1 (2.1)	5.8 (2.2)	5.8 (2.1)	7.0 (2.2)	13.1 (5.5)
15	25/25	2.7 (1.4)	5.1 (1.6)	5.6 (1.8)	5.7 (1.8)	7.1 (2.4)	11.8 (6.8)
16	25/25	2.0 (1.5)	4.6 (2.0)	5.3 (2.4)	5.4 (2.5)	8.4 (3.2)	12.9 (10.3)
17	25/25	2.5 (1.6)	4.6 (1.9)	5.0 (2.0)	5.2 (2.1)	7.7 (4.3)	12.3 (7.2)
18	25/25	2.2 (1.7)	4.2 (1.8)	4.9 (1.8)	5.0 (1.8)	8.6 (3.3)	12.8 (5.8)
19	25/25	2.0 (1.6)	4.6 (1.9)	5.2 (1.9)	5.5 (1.9)	7.9 (2.8)	12.5 (8.0)
20	25/25	2.1 (1.6)	4.2 (1.5)	4.5 (1.5)	4.6 (1.6)	7.2 (3.1)	10.2 (8.3)

(1) Nombre de chiens ayant vomis/ nombre de chiens traités. (2) Entre parenthèses les écarts-type.

II. Substances examinées.

A. Les neuroleptiques, substances de référence.

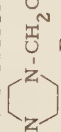
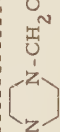
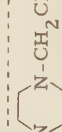
Les résultats obtenus avec 19 dérivés de la phénothiazine, le chlorprothixène, le prothipendyl et l'imipramine sont représentés dans les tableaux XVIIIa et b.

B. Les neuroleptiques butyrophénoniques.

Les résultats obtenus avec le Halopéridol et 42 analogues, le Anisopéridone, le Butropipazone et le Haloanisone, sont représentés dans les tableaux XXa et b.

En se basant sur ces résultats, nous avons évalué les DE_{50} $\mu\text{mol/kg}$ protection complète (tableaux XIX et XXI) que nous avons comparé à celle de la chlorpromazine, choisie comme unité (=1).

Tableau XVIIIa : Neuroleptiques - Phénothiaziniques.

Structure I (1)			Nombre de chiens qui vomissent/Nombre de chiens traités (Nombre moyen de vomissements après inj. s.c.) - doses exprimées en mg/kg.											
R	X	NAA'	0	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10
$\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	 Thioréazine	12/12 (5.7)	5/6 (1.0)	1/6 (0.2)	0/6 (0)								
COCH_3	H	 Acétophénazine	6/6 (4.8)	3/3 (2.0)	1/3 (0.3)	0/3 (0)								
Cl	H	 Perphénazine	12/12 (7.8)		5/6 (3.4)	3/6 (1.0)	0/6 (0)							
CF_3	H	 Fluphénazine	12/12 (7.0)			4/6 (1.3)	2/6 (0.3)	0/6 (0)						
Cl	H	 Thioropazine	24/24 (10.2)			11/12 (3.5)	4/12 (0.8)	1/12 (0.1)						
CF_3	H	 Trifluopérazine	12/12 (5.4)				5/6 (1.3)	2/6 (0.8)	0/6 (0)					
H	CH_3	 Dixyrazine	6/6 (5.4)					3/3 (2.3)	1/3 (1.0)	0/3 (0)		0/3 (0)		

./ tableau XVIIIa

Structure I (1)			Nombre de chiens qui vomissent/Nombre de chiens traités (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.) - doses exprimées en mg/kg.											
R	X	NAA'	0	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10
Cl	H	 base Pipamazine	12/12 (13.4)					6/6 (4.8)	2/6 (0.5)	2/6 (0.3)				
CF ₃	H	N(CH ₃) ₂ HCl Triflupromazine	6/6 (6.0)					6/6 (3.3)	3/6 (1.2)	1/6 (0.2)	0/3 (0)			
COC ₂ H ₅	H	N(CH ₃) ₂ H ₃ PO ₄ Propionylpromazine	6/6 (9.3)				3/3 (3.3)	2/3 (2.0)	2/3 (1.3)	0/3 (0)				
SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	N-SO ₂ CH ₃ CH ₃ SO ₃ H 9.260 R. P.	12/12 (5.1)				6/6 (4.2)	4/6 (1.7)	3/6 (1.2)	4/6 (0.8)	3/6 (0.7)	0/6 (0)		
Cl	H	N(CH ₃) ₂ 2 HCl Prochlorpérazine	12/12 (8.0)				3/3 (5.3)	5/6 (2.0)	4/6 (2.4)	3/6 (1.0)	1/3 (0.7)	1/3 (0.7)		
COCH ₃	H	N(CH ₃) ₂ maléate Acétopromazine	12/12 (4.2)						6/6 (2.2)	4/6 (1.2)	0/6 (0)			
Cl	H	N(CH ₃) ₂ HCl Chlorpromazine	12/12 (8.5)							6/6 (3.2)	3/6 (0.8)	0/6 (0)		

Structure I (1)			Nombre de chiens qui vomissent/Nombre de chiens traités (Nombre moyen de vomissements après inj. s.c.) - doses exprimées en mg/kg.											
R	X	NAA'	0	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10	20
CH ₃ O	H	N(CH ₃) ₂ Méthopromazine base	6/6 (7.0)						3/3 (3.0)	3/3 (1.7)	0/3 (0)	0/3 (0)		
CH ₃ O	CH ₃	N(CH ₃) ₂ Lévomépromazine HCl	12/12 (6.7)						3/3 (1.7)	5/6 (1.7)	5/6 (1.0)	1/6 (0.3)		
H	CH ₃	N(CH ₃) ₂ Alimémazine 1/2 tartrate	12/12 (5.4)						3/3 (3.0)		3/3 (1.7)		5/6 (1.2)	
H	H	N(CH ₃) ₂ Promazine HCl	6/6 (7.2)										6/6 (1.0)	0/6 (0)
H	CH ₃	N(CH ₃) ₂ Prométhazine HCl	6/6 (4.7)										3/3 (3.0)	

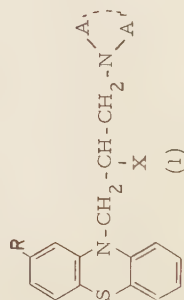


Tableau XIX : Neuroleptiques, substances de référence. - Pouvoir
d'action comparé à la chlorpromazine (= 1).

N° d'ordre	Dénomination	DE ₅₀ µmol/kg	Comparaison avec la chlorpromazine (= 1)
1	thiopérazine	0.023	157
2	acétophénazine	0.025	144
3	perphénazine	0.083	43
4	fluphénazine	0.098	37
5	thiopropazate	0.13	28
6	trifluopérazine	0.25	14
7	dixyrazine	0.50	7.2
8	pipamazine	0.63	5.7
9	triflupromazine	0.90	4.0
10	propionylpromazine	1.1	3.3
11	9.260 R. P.	1.1	3.3
12	prochlorpérazine	1.3	2.8
13	acétopromazine	1.7	2.1
14	chlorpromazine	3.6	1.0
15	chlorprothixène	3.7	1.0
16	méthopromazine	6.5	0.55
17	lévomépromazine	8.3	0.43
18	promazine	47	0.08
19	alimémazine	> 27	< 0.13
20	prométhazine	> 31	< 0.11
21	prothipendyl	> 33	< 0.11
22	imipramine	> 31	< 0.11

Tableau XXa : Halopéridol et analogues.

Structure II		N° de Série	Nombre de chiens qui vomissent/ nombre de chiens traités. (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.) doses exprimées en mg/kg									
Ar	R		0	0,005	0,01	0,02	0,04	0,08	0,16	0,31	0,63	
4-F-C ₆ H ₄	3-CF ₃	R 2498	12/12 (7,3)	5/6 (3,0)	5/6 (2,4)	0/6 (0)						
C ₆ H ₅	3-CF ₃	R 2499	6/6 (5,9)		3/3 (3,3)	0/3 (0)	0/3 (0)		0/3 (0)			
4-F-C ₆ H ₄	3-C ₂ H ₅	R 2682	6/6 (4,9)		3/3 (3,3)	2/3 (1,3)	1/3 (1,0)	0/3 (0)				
C ₄ H ₃ S	3-CF ₃	R 2573	6/6 (5,5)			3/3 (1,7)	1/3 (0,7)	0/3 (0)	0/3 (0)			
4-F-C ₆ H ₄	4-Cl	R 1625	24/24 (10,1)		12/12 (6,5)	9/12 (2,0)	0/12 (0)					
4-F-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O	R 2842	6/6 (7,0)		3/3 (5,7)	2/3 (2,0)	1/3 (0,3)	0/3 (0)	0/3 (0)			
4-F-C ₆ H ₄	3-CH ₃	R 2439	12/12 (8,5)		6/6 (6,7)	6/6 (3,7)	0/6 (0)					
4-F-C ₆ H ₄	4-CH ₃	R 1658	12/12 (9,5)			6/6 (4,6)	2/6 (1,0)	0/3 (0)	0/3 (0)			
4-F-C ₆ H ₄	3-Cl	R 2634	6/6 (10,4)			3/3 (4,7)	2/3 (3,3)	0/3 (0)				
4-F-C ₆ H ₄	3-F	R 2767	6/6 (5,7)			3/3 (3,3)	2/3 (1,3)	0/3 (0)				
C ₆ H ₅	4-CH ₃	R 1639	12/12 (7,1)			6/6 (8,0)	4/6 (2,4)	2/6 (0,7)	0/3 (0)			

./.

./. tableau XXa

Structure II		N° de Série	Nombre de chiens qui vomissent/nombre de chiens traités. (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.) doses exprimées en mg/kg								
Ar	R		0	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5
4-F-C ₆ H ₄	4-F	R 1616	9/9 (8.3)	3/3 (4.0)	4/6 (2.9)	2/6 (0.5)	0/3 (0)				
C ₄ H ₃ S	4-Cl	R 1652	6/6 (7.4)		3/3 (2.0)	0/3 (0)	0/3 (0)				
C ₄ H ₃ S	4-F	R 1825	6/6 (7.8)	3/3 (5.7)	2/3 (2.7)	1/3 (1.0)	1/3 (0.3)	0/3 (0)			
C ₆ H ₅	4-Cl	R 1532	12/12 (10.9)		6/6 (2.7)	1/6 (0.2)	1/6 (0.2)				
C ₆ H ₅	4-CH ₃ O	R 2839	6/6 (6.2)	3/3 (4.0)	3/3 (2.7)	0/3 (0)					
C ₆ H ₅	3-CH ₃	R 2435	6/6 (7.2)		3/3 (2.0)	1/3 (0.7)	0/3 (0)				
4-F-C ₆ H ₄	2:5(OCH ₃) ₂	R 2547	6/6 (5.2)		3/3 (2.0)	2/3 (1.0)	0/3 (0)	0/3 (0)		0/3 (0)	
C ₆ H ₅	3-F	R 2763	6/6 (3.7)		3/3 (2.3)	2/3 (2.0)	0/3 (0)		0/3 (0)		
4-F-C ₆ H ₄	H	R 1589	12/12 (10)		3/3 (6.3)	6/6 (3.3)	0/3 (0)				
C ₆ H ₅	3-C ₂ H ₅	R 2674	6/6 (7.8)			3/3 (1.3)	0/3 (0)	0/3 (0)			
4-F-C ₆ H ₄	2:3(OCH ₃) ₂	R 2552	6/6 (8.9)			3/3 (4.7)	2/3 (1.3)	0/3 (0)	0/3 (0)		

./..

./... tableau XXa

Structure II		N° de Série	Nombre de chiens qui vomissent/ nombre de chiens traités. (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.) doses exprimées en mg/kg									
Ar	R		0	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5		
4-F-C ₆ H ₄	2-CH ₃	R 2528	6/6 (7.9)		3/3 (6.0)	2/3 (2.3)	1/3 (0.7)	1/3 (0.3)	0/3 (0)			
C ₆ H ₅	4-F	R 1600	9/9 (8.0)	3/3 (6.0)	1/3 (0.7)	4/6 (1.9)	2/6 (0.4)	1/6 (0.5)	0/3 (0)			
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3-CF ₃	R 2507	6/6 (6.2)			3/3 (2.3)	1/3 (0.3)	0/3 (0)				
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl	R 1820	6/6 (6.0)		3/3 (4.3)	2/3 (2.0)	1/3 (0.3)	0/3 (0)				
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-F	R 1896	6/6 (5.0)			3/3 (2.7)	1/3 (0.3)	0/3 (0)				
4-F-C ₆ H ₄	2-CH ₃ O	R 2475	6/6 (7.0)			3/3 (4.0)	2/3 (2.0)	0/3 (0)	0/3 (0)			
C ₆ H ₅	H	R 1472	12/12 (7.3)			6/6 (3.0)	4/6 (1.7)	1/6 (0.2)				
C ₆ H ₅	2:5(CH ₃ O) ₂	R 2543	6/6 (5.9)				3/3 (3.3)	1/3 (0.3)	0/3 (0)			
2:4(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	H	R 1605	6/6 (5.7)			3/3 (4.3)	2/3 (2.3)	1/3 (0.3)	0/3 (0)	0/3 (0)		
C ₆ H ₅	2-CH ₃	R 2438	6/6 (6.2)				3/3 (2.3)	1/3 (0.7)	0/3 (0)			
C ₄ H ₃ S	H	R 1546	6/6 (7.3)			3/3 (5.7)	3/3 (4.3)	2/3 (1.3)	0/3 (0)			

./...

Tableau XXb:

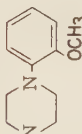
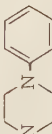
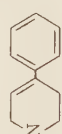
Structure III		N° de Série	Nombre de chiens qui vomissent/Nombre de chiens traités. (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.) - doses exprimées en mg/kg.											
L	NAA'		0	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10.0	20.0	
F	 Haloanisone	R 2028	9/9 (7.7)	6/6 (4.4)	5/6 (2.9)	2/6 (0.4)	0/3 (0)							
F	 Butropipazone	R 1892	22/22 (9.2)				3/3 (5.0)	2/3 (2.3)	5/6 (2.4)	1/3 (0.3)	4/6 (1.0)	0/3 (0)	0/3 (0)	
OCH ₃	 Anisopéridone	R 1647	12/12 (7.1)								6/6 (3.4)	5/6 (4.0)	0/3 (0)	



Tableau XXI : Neuroleptiques, analogues du Halopéridol. - Pouvoir
d'action comparé à la chlorpromazine (= 1).

N° d'ordre	Substances n° de série	DE ₅₀ µmol/kg (protection complète)	comparaison avec le chlorpromazine (=1)
1	R 2498	0.03	120
2	R 2499	0.04	90
3	R 2682	0.07	51
4	R 2573	0.07	51
5	R 1625	0.07	51
6	R 2842	0.08	45
7	R 2439	0.08	45
8	R 1658	0.08	45
9	R 2634	0.12	30
10	R 2767	0.13	28
11	R 1639	0.13	28
12	R 1616	0.13	28
13	R 1652	0.17	21
14	R 1825	0.17	21
15	R 1532	0.17	21
16	R 2839	0.17	21
17	R 2435	0.18	20
18	R 2547	0.23	16
19	R 2763	0.25	14
20	R 1589	0.26	14
21	R 2674	0.26	14
22	R 2028	0.35	10
23	R 2552	0.46	7.8
24	R 2528	0.51	7.1
25	R 1600	0.53	6.8
26	R 2507	0.54	6.7
27	R 1820	0.68	6.3
28	R 1896	0.70	5.1
29	R 2475	0.98	3.6
30	R 1472	1.1	3.2
31	R 2543	1.2	3.0

././ tableau XXI:

N° d'ordre	Substances n° de série	DE ₅₀ µmol/kg (protection complète)	comparaison avec le chlorpromazine (=1)
32	R 1605	1.3	2.8
33	R 2438	1.5	2.4
34	R 1546	2.3	1.5
35	R 1916	2.7	1.3
36	R 1520	2.9	1.2
37	R 1670	3.5	1.0
38	chlorpro- mazine	3.6	1.0
39	R 1673	4.8	0.75
40	R 2434	4.8	0.75
41	R 1611	5.1	0.70
42	R 2450	5.1	0.70
43	R 1892	7.6	0.47
44	R 1661	9.1	0.40
45	R' 1519	14	0.25
46	R 1759	22	0.16
47	R 1647	40	0.09

C. Diverses substances.

1. Dans le tableau XXII nous donnons les résultats obtenus, ainsi qu'une évaluation des DE_{50} (mg/kg s. c.) pour 18 substances décrites dans la littérature, notamment 2 analgésiques (1 - 2); 2 barbituriques (3 - 4); 3 atropiniques (5 - 7); 2 stimulants du S.N.C. (8 - 9); 2 antihistaminiques (10 - 11); 1 sympatholytique (12); 1 anesthésique local (13); Papavérine, Triméthobenzamide, Méprobamate, Hydroxyzine et Chlordiazépoxide.

Tableau XXII : Diverses substances de référence.

N°	Dénomination	Nombre de chiens qui vomissent/nombre de chiens traités (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.) doses exprimées en mg/kg.								DE_{50} mg/kg
		0	0,63	1,25	2,5	5,0	10,0	20,0	40,0	
1	Morphine HCl	6/6 (5,0)		3/3 (5,0)	2/3 (1,3)	0/3 (0)				3,0
2	Péthidine HCl	6/6 (6,9)				3/3 (3,0)	3/3 (2,3)	1/3 (0,3)		15,0
3	Na Phénobarbital	6/6 (2,5)					3/3 (2,3)			>10
4	Na Pentobarbital	6/6 (7,3)					3/3 (2,7)			>10
5	Atropine 1/2 H_2SO_4	6/6 (6,2)				3/3 (3,0)	1/3 (1,0)			8,0
6	Scopolamine HBr	6/6 (3,9)					3/3 (2,7)			>10
7	Benztropine HBr	6/6 (4,5)					3/3 (1,7)			>10
8	Amphétamine 1/2 H_2SO_4	6/6 (6,8)	3/3 (5,3)	3/3 (4,3)	3/3 (3,0)					>2,5
9	Phencyclidine HCl	6/6 (7,5)					2/3 (1,3)			≥10
10	Orphénadrine HCl	6/6 (5,8)					3/3 (5,0)	3/3 (2,7)	3/3 (3,0)	>40
11	Diéthazine HCl	6/6 (3,2)					3/3 (3,0)	3/3 (2,7)	3/3 (2,3)	>40
12	Yohimbine HCl	6/6 (6,8)		3/3 (2,0)	0/3 (0)	0/3 (0)				2,0
13	Procaïne HCl	6/6 (2,9)					3/3 (3,0)			

./.

./ tableau XXII:

N°	Dénomination	Nombre de chiens qui vomissent/nombre de chiens traités (Nombre moyen de vomissements après inj. s.c.). doses exprimées en mg/kg.								DE ₅₀ mg/kg
		0	0.63	1.25	2.5	5.0	10.0	20.0	40.0	
14	Papaverine HCl	6/6 (3.7)					3/3 (2.3)			>10
15	Triméthobenzamide HCl	6/6 (6.3)				3/3 (2.0)	1/3 (1.3)	0/3 (0)		8.0
16	Méprobamate	6/6 (5.0)							3/3 (4.0)	>40
17	Hydroxyzine 2 HCl	6/6 (6.3)					6/6 (3.3)	4/6 (0.8)	1/6 (0.8)	25
18	Chlordiazépoxide HCl	6/6 (4.4)					3/3 (3.7)			>10

2. Les résultats obtenus, ainsi qu'une évaluation des valeurs DE₅₀ (mg/kg s.c.) pour 8 nouvelles substances, dont nous avons étudié la pharmacologie en détail, sont représentés dans le tableau XXIII. Il s'agit notamment de: 3 analgésiques (1 - 3); 1 antihistaminique de synthèse (4); 2 atropiniques (5 - 6); 1 antispasmodique (7); et 1 constipant synthétique (8).

Tableau XXIII : Résultats pour une série de substances nouvelles.

N°	Dénomination	Nombre de chiens qui vomissent/nombre de chiens traités (Nombre moyen de vomissements après inj. s.c.). doses exprimées en mg/kg.								DE ₅₀ mg/kg
		0	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	10.0	
1	R 1406 HCl	6/6 (5.7)	3/3 (2.7)	2/3 (1.7)	1/3 (0.7)	0/3 (0)				0.25
2	Dextromoramide R 875 base	6/6 (5.5)			3/3 (4.0)	1/3 (0.3)	1/3 (0.7)			0.50
3	R 951 HCl	6/6 (5.2)			2/3 (1.7)	3/3 (2.3)	1/3 (0.7)			1.0
4	Cinnarizine R 516 2 HCl	6/6 (5.4)							3/3 (5.0)	>10
5	Isopropamide R 79 CH ₃ I	6/6 (4.3)							3/3 (4.0)	>10

./ tableau XXIII:

N°	Dénomination	Nombre de chiens qui vomissent/nom- bre de chiens traités. (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.) - doses exprimées en mg/kg					DE ₅₀
		0	1.25	2.5	5.0	10.0	mg/kg
6	Mydriamide R 658 base	6/6 (6.0)				3/3 (4.0)	10
7	Diisopropamide R 253 HCl	6/6 (4.7)				3/3 (2.7)	10
8	Diphénoxylate R 1132 HCl	6/6 (6.4)				3/3 (3.7)	10

D. Durée d'action.

Nous avons étudié la durée d'action de 17 neuroleptiques phénothiaziniques ou butyrophénoniques.

Dans les tableaux XXIV a, b et c, nous avons consigné en détail les résultats de 3 substances de référence :

- la Perphénazine
- la Prochlorpérazine
- la Chlorpromazine.

Dans les tableaux XXV a et b et XXVI les résultats détaillés de 3 butyrophénonones sont représentés :

- le Tripéridol
- le Halopéridol
- le Haloanisone.

Sur la base des résultats obtenus nous avons évalué les DE₅₀ µmol/kg (protection complète) pour toute les substances examinées. Ces DE₅₀ sont comparées dans le tableau XXVII.

Tableau XXIV : Durée d'action - Substances de référence.

a. Perphénazine

T (1) (hrs)	Nombre de chiens qui vomissent/nombre de chiens traités. (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.) - doses exprimées en mg/kg									
	0	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5
1/2	12/12 (7.8)		5/6 (3.4)	3/6 (1.0)	0/6 (0)					
2	12/12 (5.8)	5/6 (2.5)	4/6 (1.7)	2/6 (0.5)	0/6 (0)					
4	12/12 (5.9)	5/6 (1.5)	3/6 (1.0)	1/6 (0.2)	0/6 (0)					
8	12/12 (5.9)		6/6 (2.7)	4/6 (1.2)	1/6 (0.2)					
16	12/12 (5.6)					6/6 (2.0)	1/6 (0.5)			
32	12/12 (5.1)						6/6 (3.7)	3/6 (2.3)	2/6 (0.5)	0/6 (0)

b. Prochlorpérazine

T	0	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10.0	20.0
1/2	12/12 (8.0)	3/3 (5.3)	5/6 (2.0)	4/6 (2.4)	3/6 (1.0)	1/3 (0.7)	1/3 (0.7)			
2	12/12 (6.5)		6/6 (3.8)	4/6 (1.8)	1/6 (0.4)	1/6 (0.2)	0/6 (0)			
4	12/12 (3.3)	6/6 (2.0)	4/6 (1.3)	5/6 (1.8)	1/6 (0.2)	0/6 (0)				
8	12/12 (5.7)			6/6 (4.2)	4/6 (1.3)	0/6 (0)				
16	12/12 (7.0)				6/6 (3.8)	4/6 (1.3)	2/6 (0.5)	0/6 (0)		
32	6/6 (5.0)							3/3 (2.0)	2/3 (0.7)	1/3 (0.7)

(1) T = Intervalle, en heures, entre l'administration de la substance examinée et l'administration d'apomorphine HCl.

c. Chlorpromazine

T (1) (hrs)	Nombre de chiens qui vomissent/nombre de chiens traités. (Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.)-doses exprimées en mg/kg									
	0	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10.0	20.0	40.0	
1/2	12/12 (8.5)		6/6 (3.2)	3/6 (0.8)	0/6 (0)					
2	12/12 (5.8)	6/6 (5.3)	5/6 (3.6)	2/6 (0.5)	1/6 (0.2)					
4	12/12 (5.7)	6/6 (3.5)	3/6 (1.5)	2/6 (1.2)	0/6 (0)					
8	12/12 (4.8)				6/6 (1.2)	0/6 (0)				
16	12/12 (4.6)				6/6 (4.0)	5/6 (2.7)	0/6 (0)			
32	12/12 (6.3)					6/6 (4.0)	3/6 (1.0)	2/6 (0.5)		

Tableau XXV : Durée d'action - Halopéridol et analogues.

a. Tripéridol

T	0	0.005	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25
1/2	12/12 (8.3)	5/6 (3.0)	5/6 (2.4)	0/6 (0)						
2	12/12 (5.0)	5/6 (3.3)	1/6 (0.2)	0/6 (0)						
4	12/12 (6.2)	6/6 (4.0)	3/6 (1.3)	1/6 (0.8)	0/6 (0)					
8	12/12 (7.9)		6/6 (3.0)	4/6 (2.7)	2/6 (0.7)	0/3 (0)				
32	12/12 (5.8)						6/6 (3.7)	4/6 (1.5)	3/6 (0.7)	0/6 (0)

b. Halopéridol

T (1) (hrs)	Nombre de chiens qui vomissent/nombre de chiens traités. Nombre moyen de vomissements après inj. s. c.)-doses exprimées en mg/kg									
	0	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5
1/2	24/24 (10.1)	12/12 (6.5)	9/12 (2.0)	0/12 (0)						
2	12/12 (6.7)	5/6 (3.0)	5/6 (1.7)	0/6 (0)						
4	12/12 (6.7)	6/6 (4.5)	4/6 (1.5)	0/6 (0)						
8	12/12 (6.7)		6/6 (4.0)	2/6 (1.0)	1/6 (0.2)					
16	6/6 (6.7)			3/3 (3.3)	1/3 (0.7)	0/3 (0)				
32	12/12 (6.7)					4/6 (2.3)	1/6 (0.2)	0/3 (0)		
64	6/6 (6.7)							3/3 (3.0)	2/3 (1.0)	0/3 (0)

Tableau XXVI : Durée d'action du Haloanisone.

T	0	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10.
1/2	9/9 (7.1)	6/6 (4.4)	5/6 (2.9)	2/6 (0.4)	0/3 (0)					
1	12/12 (6.5)		6/6 (2.0)	4/6 (1.7)	0/6 (0)					
2	12/12 (6.5)			5/6 (3.2)	2/6 (0.9)					
4	12/12 (6.5)				5/6 (1.4)	1/6 (0.2)				
8	12/12 (6.5)				6/6 (2.5)	4/6 (1.4)	1/6 (0.2)			
16	12/12 (6.5)						5/6 (3.7)	3/6 (1.2)	0/6 (0)	
32	12/12 (6.5)								5/6 (1.5)	0/6 (0)

Tableau XXVII : La durée d'action antiapomorphinique chez le chien après injection sous-cutanée de différentes substances phénothiaziniques et butyrophénoïques.

Valeurs DE ₅₀ µmol/kg évaluées. - Comparaison du pouvoir d'activité:unité (=1) la valeur DE ₅₀ µmol/kg obtenue après 1/2 heure.								
Substances	Intervalle en heures entre l'administration de la substance examinée et de l'apomorphine.							
	1/2	1	2	4	8	16	32	64
Thiopérazine	0.023 (1)			0.011 (0.47)				
Perphénazine	0.083 (1)		0.063 (0.76)	0.042 (0.51)	0.10 (1.2)	0.52 (6.3)	1.7 (21)	
Fluphénazine	0.098 (1)			0.014 (0.14)				
Thiopropazate	0.13 (1)			0.11 (0.85)			2.7 (21)	
Trifluopérazine	0.25 (1)			0.12 (0.48)	0.21 (0.84)			
Pipamazine	0.62 (1)			0.5 (0.81)	2.5 (4.0)		20 (32)	
Triflupromazine	0.90 (1)			1.0 (1.1)	2.1 (2.3)			
Prochlorpérazine	1.4 (1)		1.0 (0.71)	0.89 (0.63)	1.8 (1.3)	4.0 (2.9)	33 (24)	
Acétopromazine	1.7 (1)			4.5 (2.7)	7.9 (4.6)			
Chlorpromazine	3.6 (1)		3.1 (0.86)	4.2 (1.2)	11 (3.1)	22 (6.1)	37 (10)	
Méthopromazine	6.3 (1)			25 (4.0)				
Lévomépromazine	8.3 (1)			16 (1.9)				
Promazine	47 (1)			56 (1.2)	78 (1.7)	125 (2.7)		
Halopéridol	0.07 (1)		0.07 (1.0)	0.07 (1.0)	0.08 (1.1)	0.18 (2.3)	0.66 (9.4)	3.9 (56)
Tripéridol	0.034 (1)		0.016 (0.47)	0.023 (0.69)	0.068 (2.0)		1.2 (35)	
Méthylpéridol	0.058 (1)			0.15 (2.6)	0.26 (4.5)			
Haloanisone	0.35 (1)	0.47 (1.3)	0.58 (1.7)	1.2 (3.4)	1.7 (4.9)	5.8 (17)	19 (57)	

E. Administration par voie orale.

Tableau XXVIII : Administration orale.

Substances	Nombre de chiens qui vomissent/nombre de chiens traités. (Nombre moyen de vomissements après administration orale) - doses exprimées en mg/kg.									DE ₅₀ μmol/ kg
	0	0.01	0.02	0.04	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	
Halopéridol	12/12 (6.1)	2/3 (2.7)	3/6 (1.5)	3/6 (2.4)	0/6 (0)					0.08
Tripéridol	12/12 (4.8)		3/3 (6.7)	6/6 (2.2)	0/6 (0)	0/3 (0)				0.13
Fluphénazine	12/12 (5.9)			6/6 (2.0)	2/6 (1.0)	0/6 (0)				0.14
Thiopropazate	12/12 (3.6)						6/6 (2.7)	2/6 (0.9)	0/6 (0)	0.96
Perphénazine	12/12 (5.2)					6/6 (4.3)	5/6 (2.5)	3/6 (0.9)	0/6 (0)	1.3
Méthylpéridol	12/12 (4.1)					6/6 (3.0)	5/6 (1.3)	3/6 (0.5)	1/6 (0.3)	1.5
Prochlorpérazine	12/12 (4.4)					6/6 (4.1)		5/6 (1.7)	1/6 (0.3)	2.0
	0	0.08	0.16	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10.0	
Pipamazine	12/12 (5.2)				6/6 (4.2)	3/6 (1.9)	2/6 (0.5)	1/3 (0.3)		3.2
Haloanisone	12/12 (6.4)					6/6 (3.5)	2/6 (1.0)	0/6 (0)		4.7
Chlorpromazine	12/12 (5.1)					6/6 (4.7)	5/6 (1.4)	2/6 (0.9)	0/6 (0)	11
Acétopromazine	12/12 (7.5)						6/6 (5.3)	5/6 (1.8)	0/6 (0)	18

Nous avons étudié l'activité orale de 11 substances phénothiaziniques et butyro-phénoniques. L'administration per os précédait de 4 heures celle de l'apomorphine (0.31 mg/kg s.c.). Les résultats obtenus, ainsi qu'une évaluation des valeurs DE₅₀ (μmol/kg p.o.) sont représentés dans le tableau XXVIII).

CHAPITRE VI

DISCUSSION GENERALE

I. Techniques expérimentales.

A. Considérations d'ordre général.

1. Boyd et Cassell (1957) trouvent une diminution de la fréquence dans le vomissement apomorphinique chez des chiens dérangés ou excités par des personnes qui leur sont étrangères. Ils ont également étudié l'influence de l'observateur (Boyd et coll., 1959). L'isolement de nos chiens, leur entretien et l'observation par une même personne nous ont semblé nécessaires à la lumière de ces recherches.
2. L'alimentation n'exerce pas uniquement une influence du point de vue mécanique mais elle régularise en outre les effets que les impulsions afférentes sensibles, transmises par la paroi gastro-intestinale, produisent sur le bulbe. (Borison et Wang, 1953; Boyd et coll., 1959). La standardisation de la nourriture et de la période d'alimentation doit être vue sous cet angle.
3. L'intervalle (2 à 5 jours) entre deux expériences successives chez le même chien, en expérience chronique, fut choisie par analogie avec les données relevées dans la littérature où des périodes de repos de 2 à 7 jours furent accordées par les différents auteurs: - (2 j.) Piala et coll.; - (3 j.) Chen et Ensor; Koster; Mirsky et coll.; Schmidt et coll.; - (4 j.) Besançon; Courvoisier et coll.; Ducrot et coll.; - (5 j.) Glaviano et Wang; - (7 j.) Pierre et Cahn; Rosenkilde et Govier; Schallek; Staniszewski; - (3 à 7 j.) Boyd et coll..
4. En ce qui concerne la possibilité de préparer certaines solutions la veille de l'expérience, nous nous sommes conformés aux indications de notre service de chimie analytique. Quoiqu'il soit établi (Laurino, 1936) que l'apomorphine HCl en solution, même si elle perd sa couleur origi-

nale, garde son pouvoir émétique, nous avons cru bon de préparer des solutions fraîches deux fois par jour.

5. Un facteur subjectif aurait difficilement pu jouer un rôle dans ce test apomorphinique. Le fait de travailler avec des solutions numérotées nous a permis toutefois de garantir une attention soutenue de la part de l'observateur.

6. Pour la facilité technique, les injections furent faites par voie sous-cutanée. L'injection intraveineuse s'avérait difficile et peu pratique, étant donné que les animaux devaient être soumis à des injections répétées et qu'il importait de respecter strictement un horaire précis.

La possibilité de reproduire un effet émétique régulier est établi aussi bien par voie sous-cutanée que par voie intraveineuse ou intramusculaire (CHAP. II, Tabl. V; CHAP. V, Tabl. XVII).

Les périodes latentes ainsi que la durée d'action émétique se trouvent prolongées par l'injection sous-cutanée (CHAP. II; Chen et Ensor, 1950).

Plusieurs auteurs ont par ailleurs eu recours à cette administration sous-cutanée. (Begley et coll., 1960; Besançon, 1957 a, b, 1959; Cheymol et Quinquaud, 1945 a, b, 1950 a, 1952 a; Cook et Toner, 1954; Ducrot et Decourt, 1951; Ducrot et Koetschet, 1956; Eddy et Reid, 1934; Fellows et Cook, 1957; Kroneberg, 1958; Mercier et coll., 1957; Mirsky et coll., 1959; Møller Nielsen et Neuhold, 1959; Moser et coll. 1951; Pierre et Cahn, 1957; Schallek et coll., 1956; Schmidt et coll. 1952, 1953; Viaud, 1954; White et coll., 1950; Wirth et coll., 1957. 1958).

7. Doses employées: La dose d'apomorphine HCl de 0.31 mg/kg s.c. serait selon notre tableau V (CHAP. II), environ quatre fois supérieure à la dose émétique minimale nécessaire ($DE_{95} = 0.08$). Selon la littérature, la dose la plus fréquemment employée est toutefois de 0.1 mg/kg s.c. à l'instar de Chen et Ensor, 1950 (cfr. tableaux VI à XV, CHAP. III).

La dose la plus élevée, préconisée dans la littérature pour l'obtention d'effets émétiques uniformément reproductible, est de 0.2 mg/kg s.c. (Moser et coll., 1951).

La dose de 0.31 mg/kg s.c. fut choisie par nous pour les raisons suivantes:

- a. obtenir des effets émétiques marqués et prolongés.
- b. ne déceler que des antagonistes véritables et actifs.
- c. dans la série géométrique de doses standardisées employées dans toutes nos investigations, (40, 20, 10 0.31) la dose 0.31 mg/kg est celle qui suit immédiatement la dose de 0.2 mg/kg, jugée comme nécessaire par Moser et coll., 1951.

La même série géométrique de doses fut choisie pour les antagonistes expérimentés. Quand, partant d'une première dose d'essai, celle-ci donnait 100 % de protection, nous sommes descendus jusqu'à administrer une dose inactive et inversement si notre première dose n'avait donné aucune protection.

B. Méthodes employées.

1. Etant donné le nombre relativement restreint d'animaux employés (3, 6, 9 ou 12 par dose; 3 à 6 doses par substance) ainsi que l'allure généralement très raide de l'inclinaison (slope) des courbes "log. dose - pourcentage de protection", les méthodes usuelles de la statistique ne nous permettent pas de calculer avec précision les limites de probabilité des valeurs DE_{50} évaluées pour la plupart des substances décrites dans ce travail. Ces symboles DE_{50} ne représentent par conséquent qu'un ordre de grandeur approximatif.

2. L'intervalle de 30 minutes entre l'administration de l'antiémétique et celle de l'apomorphine fut choisie par analogie avec les données de la littérature.

(Besançon, 1957 a, b, 1958; Boyd et Boyd, 1953; Boyd et coll., 1957; Brand et coll., 1954; Chen et Ensor, 1950; Cheymol et Quinquaud, 1945 c; 1952 a; Courvoisier et coll., 1953, 1957, 1958 a, b, c; Ducrot et Decourt, 1951; Ducrot et Koetschet, 1956; Eddy et Reid, 1934; Glaviano et Wang, 1955; Issekutz, 1912; Julou et coll., 1961; Kroneberg, 1958; Lambert et coll., 1961; Mercier et coll., 1957; Mirsky et coll., 1959; Myller Nielsen et Neuhold, 1959; Pierre et Cahn, 1957; Rosenkilde et Govier, 1957; Roth et coll., 1959; van Proosdij-Hartzema et de Jongh, 1959; Viaud, 1954; Wirth et coll., 1957, 1958).

3. Critères choisis.

- a. La salivation n'a pas retenue spécialement notre attention en tant que critère, pour le bon motif qu'il est connu que ce phénomène précède ou accompagne en général le vomissement apomorphinique. (Viktorov, 1954).
- b. Nous n'avons pas davantage tenu compte de l'excitation des animaux après administration de l'apomorphine. Il nous a semblé qu'on la voyait disparaître après administration répétée, plusieurs chiens ne se redressant plus qu'à demi pour vomir. Ceci est en contradiction avec l'avis de Tatsuo, (1957), qui prétend que l'excitation augmente après administration chronique.
- c. Nous avons préféré adopter le critère "Protection complète" plutôt que le critère "Réduction du nombre des vomissements" parce que nous avons observé que, lors d'un emploi chronique et soutenu des chiens le nombre des vomissements était variable et les écarts individuels assez marqués (notre Tabl. XVII, CHAP. V; et Chen et Ensor, 1950; Kroneberg, 1959).

D'ailleurs l'adoption du critère "Réduction du nombre des vomissements" aurait tout au plus pu nous donner des valeurs DE_{50} moins élevées sans rien nous apprendre de nouveau, comme il ressort des chiffres mentionnés entre parenthèses dans les différents tableaux de nos résultats (tableaux XVIII, XX, XXII, XXVI; CHAP. V).

II. Résultats.

A. Expériences de contrôle.

1. La grande variété dans les réponses individuelles observée par Chen et Ensor (1950) - (tabl. III, CHAP. II) et par Kroneberg (1959) - (nombre moyen de vomissements: $14,8 \pm 5,4$) se reflète également dans nos propres résultats de contrôle (tabl. XVII, CHAP. V).
2. D'après Chen et Ensor (1950) le vomissement apomorphinique après administration s. c. est le plus intense pendant les dix minutes qui suivent la période latente. Ce résultat est confirmé par nos recherches sur les animaux de contrôle. Nous obtenons après administration sous-cutanée de 0,31 mg/kg: 45 % (min. 36 % - max. 56 %) du vomis-

sement total dans les 10 minutes après l'administration de l'apomorphine, 86 % (80 % à 92 %) dans les 20 minutes, 97 % (92 % à 100 %) dans les 30 minutes, et 100 % dans les 60 minutes. Ce qui veut dire qu'en décomptant une période latente moyenne de 7.6 min., 80 à 92% des vomissements se produisent pendant les 10 minutes qui suivent la période latente.

3. Certains auteurs décrivent l'observation d'une accoutumance à l'effet émétique après l'administration répétée d'apomorphine (Boyd et coll., 1955; Cotui, 1931; Roboz, 1932; Tatsuo, 1957), alors que d'autres la nient (Boyd et coll., 1954; Eggleston et Hatcher, 1912; Gorrell et Gray, 1928; Issekutz, 1912; Issekutz et Varady, 1934; Molitor, 1926; Siebert, 1871; Wang et Borison, 1950).

Les mêmes différences d'opinion existent en ce qui concerne la sensibilité à l'apomorphine. Certains auteurs prétendent qu'elle augmente après administration chronique (Richet, 1905) et d'autres sources nous apprennent qu'elle reste identique ou diminue (Gorrell et Gray, 1928).

Schlossman (1931) constate que les jeunes chiens sont très peu sensibles à l'action émétique de l'apomorphine et Hazama (1926) trouve une diminution à la sensibilité émétique de l'apomorphine chez des femelles gravides.

Nos propres résultats de contrôle (Tabl. XVII, CHAP. V) auxquels ne furent soumis que des chiens adultes et jamais des femelles gravides, nous montrent une diminution de l'effet émétique de l'apomorphine (0.31 mg/kg s. c.) entre la 1ère et la 2de administration. Alors que les valeurs se stabilisent plus au moins lors des administrations suivantes.

L'étude statistique "Test non-paramétrique de Spearman" (Kendall, 1955) pour les expériences successives de contrôle conduit aux conclusions suivantes:

- une diminution de la fréquence du vomissement ($P < 0.01$; $r + 0.86$).
- une prolongation de la période latente ($P < 0.01$; corrélation négative ($r - 0.68$) par rapport à la fréquence).
- une diminution de la durée du vomissement ($P < 0.01$; corrélation positive ($r + 0.87$) par rapport à la fréquence).

La signification de nos résultats de contrôle se trouve limitée du fait qu'entre chaque série de contrôle des antiémétiques efficaces furent administrés. Ces dernières ont pu influencer nos valeurs de contrôle, mais notre but n'était pas d'établir les valeurs pharmacologiques de l'activité émétique de l'apomorphine comme telle.

4. Une salivation conditionnée fut constatée par Borison et Wang (1953) et rejetée par Gorrell et Gray (1928). Le vomissement conditionné a fait également l'objet de discussions diverses. Il ne fut pas constaté par Dubinin (1923); Gorrell et Gray (1928); Koster (1957); Rosenkilde et Govier (1957); alors que Dubinin (1937) prétend l'avoir observé, ainsi que Podkopaeff (1924). Ni l'un ni l'autre ne furent observés au cours de nos essais.

5. Chen et Ensor (1950) ont constaté une différence ($P < 0.01$) dans le nombre des vomissements d'après le sexe des chiens employés (mâles 5.1 ± 2.4 ; femelles 7.9 ± 3.3).

Ceci ne fut pas confirmé dans nos résultats. Quoique, dans tous nos groupes de 3 chiens, les deux sexes fussent représentés et les poids hétérogènes, nous avons résumé dans le tableau XXIX, pour 84 chiens [42 mâles (M) et 42 femelles (F)], divisés en 3 catégories égales après les avoir classé par poids (l : légers; m: moyens; L: lourds), les moyennes de la fréquence, de la période latente, et de la durée du vomissement après une 1ère administration d'apomorphine HCl (0.31 mg/kg s. c.).

Tableau XXIX : Moyennes de la fréquence, de la période latente (min.) et de la durée (min.) du vomissement apomorphinique (0.31 mg/kg s.c. : première injection), selon le sexe et le poids des animaux.

	nombre de chiens		nombre moyen de vomissements		période latente: moyennes en min.		durée moyenne du vomissement (min.)		poids moyens	
(1)	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
l	14	14	15.2	12.8	6.3	6.9	21.6	26.6	5.2	5.3
m	14	14	13.3	13.5	5.9	5.9	20.0	28.5	7.3	6.6
L	14	14	14.8	15.1	8.0	9.3	28.9	31.3	10.9	10.1
Σ	42	42	14.4	13.8	6.7	7.4	23.5	28.8	7.8	7.3

(1) M : mâles; F : femelles; l : légers; m : moyens; L : lourds.

L'étude statistique test non-paramétrique de Spearman (Kendall, 1955) conduit aux conclusions suivantes:

Corrélation entre	sexe	ρ (1)	P (2)
fréquence et poids	♂	+ 0.11	$\Rightarrow$ 0.05
	♀	+ 0.24	> 0.05
période latente et poids	♂	+ 0.31	$\leq$ 0.05
	♀	+ 0.26	> 0.05
durée et poids	♂	+ 0.41	< 0.01
	♀	+ 0.12	$\Rightarrow$ 0.05

(1) ρ : coefficient de Spearman - (2) P : probabilité.

La corrélation positive entre fréquence et poids n'est pas significative. La durée du vomissement et de la période latente est en général plus longue chez les chiens lourds, surtout chez les animaux dépassant le poids de 10 kilos. Il n'y a pas de différence importante entre les deux sexes.

B. Substances examinées.

1. Considérations d'ordre général.

a. Dans toutes nos expériences nous avons observé, après injection de doses subprotectrices:

- une prolongation de la période latente, également constatée par Begley et coll. (1960) et par Wang (1958)
- une diminution de la fréquence et
- un raccourcissement de la durée des vomissements.

p. ex. : Halopéridol (0,01 mg/kg s. c.).

La dose de 0,01 mg/kg s. c. peut être considérée comme une dose "subprotectrice" pour le Halopéridol (Tabl. XX, a - Halopéridol, CHAP. V).

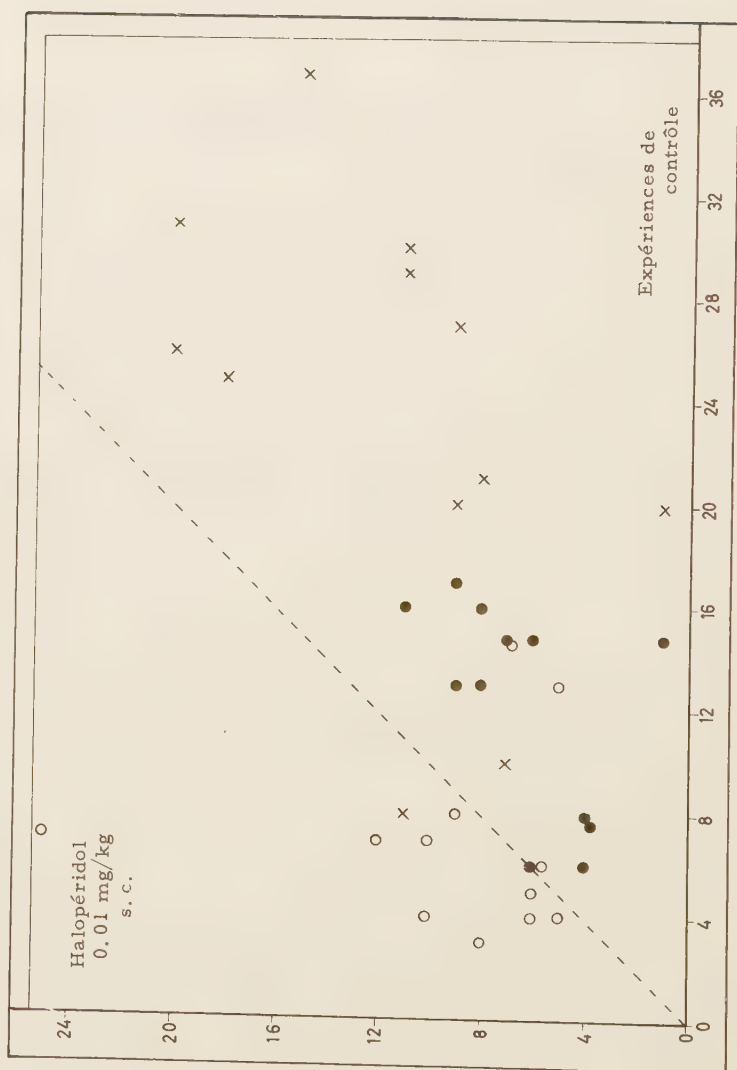
Après injection de cette dose chez 12 chiens des vomissements furent constatés dans tous les cas, mais à fréquence réduite par rapport à l'injection de contrôle précédente ($\bar{m}$ contrôle = 12,4 vs. $\bar{m}$ Halopéridol = 6,5). La période latente fut prolongée dans 9 cas ($\bar{m}$ contrôle = 6,9 vs. $\bar{m}$ Halopéridol = 9,1 min.) et la durée diminuée dans 11 cas sur 12 ($\bar{m}$ contrôle = 23,6 min. vs. $\bar{m}$ Halopéridol = 11,6 min.) - (Figure 2).

b. La salivation après apomorphine est plus difficile à inhiber complètement que l'effet émétique. Après administration de doses protectrices limites nous avons constaté en général la persistance de la salivation. Cette constatation nous a souvent guidé dans la programmation des expériences.

c. Nous avons fréquemment observé un phénomène intéressant qui mériterait une étude plus approfondie.

Après administration combinée d'apomorphine et d'une dose protectrice d'un de ses antagonistes, apparaissent souvent des symptômes de dépression centrale beaucoup plus accusée que les symptômes observés après injection de l'une ou de l'autre de ces substances séparément, aux mêmes doses et aux mêmes animaux. On a l'impression que l'apomorphine potentialise les actions inhibitrices centrales de ses antagonistes. Une constatation analogue fut faite par Chen et Ensor (1950) pour l'atropine (4 mg/kg).

Figure 2 : Résultats obtenus après administration d'une dose subprotectrice (0.01 mg/kg s. c.) de Halopéridol, chez 12 chiens.



- d. Parmi les substances de référence capables d'inhiber complètement l'action émétique de l'apomorphine (0.31 mg/kg s.c.) chez le chien, il y en a 14 que nous avons examinées dont l'activité antiapomorphinique a été comparée quantitativement par d'autres auteurs par rapport à la chlorpromazine (Tableaux IX, et XV, CHAP. III; Tableaux XIX et XXII, CHAP. V).

Une comparaison entre les 32 données bibliographiques (Berti et Ferrari, 1959; Burke et coll., 1957; Conner et coll., 1957; Courvoisier et coll., 1957 a, b, c, d; 1958 b, c; Courvoisier et Leau, 1959; Ducrot et Koetschet, 1956; Fellows et Cook, 1957; Friend et McLe-more, 1957; Julou et coll., 1961b; Laffan et coll., 1961; Lambert et coll., 1961; Møller Nielsen et Neuhold, 1959; Pellmont et coll., 1960; Piala et coll., 1955; Rosenkilde et Govier, 1957; Roth et coll., 1959; Schallek et coll., 1959; Stone et coll., 1961; Tedeschi et coll., 1958; Viaud, 1954; Wang, 1958; Wirth et coll., 1957 et 1958) et nos résultats personnels (Tabl. XIX, CHAP. V) conduit aux conclusions suivantes: (figure 3).

- malgré la grande variation des conditions expérimentales (voies d'administration, critères d'activité, précision des valeurs quantitatives, dosage de l'apomorphine etc...) la concordance entre les résultats obtenus pour une même substance est en général très satisfaisante:

$$Y/X = 1/2 \text{ à } 2 : 21 \text{ fois}$$

$$Y/X = 2 \text{ à } 4 : 5 \text{ fois}$$

$$Y/X = 1/4 \text{ à } 1/2 : 3 \text{ fois}$$

$$Y/X = > 4 : 1 \text{ fois}$$

$$Y/X = < 1/4 : 2 \text{ fois}$$

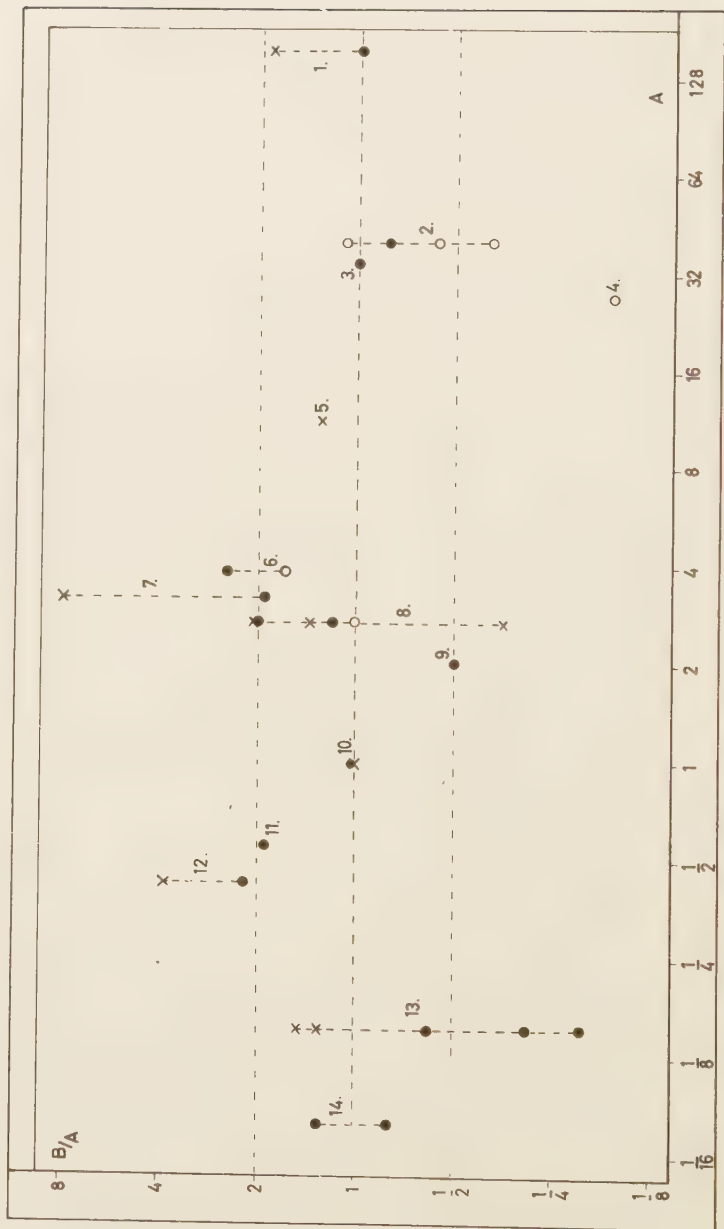
(Y et X: activité pour chlorpromazine = 1.0; Y : données bibliographiques; X : résultats personnels).

- Le critère d'activité et la posologie de l'apomorphine sont à considérer comme des facteurs de variabilité plus importants que la voie d'administration de l'antagoniste.

2. Neuroleptiques phénothiaziniques et substances chimiquement analogues.

Nos résultats (Tableaux XIX, CHAP. V) confirment ceux que l'on trouve dans la littérature (Tableau XVI, CHAP. III).

Figure 3 : Comparaison entre les résultats trouvés dans la littérature et ceux de nos expériences personnelles.
(cfr. CHAP. III et V).



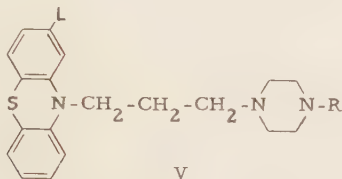
Légende:

A : activité anti-apomorphinique (chlorpromazine = 1) chez le chien (voie sous-cutanée) dans nos expériences personnelles. B : idem (données bibliographiques).

● : voie sous-cutanée. ○ : voie intraveineuse. x : voie orale.

1. Thiopropazine; 2. Perphenazine; 3. Fluphenazine; 4. Thiopropazine; 5. Trifluopérazine; 6. Tri-fluopérazine; 7. 260 R.P.; 8. Prochlorpérazine; 9. Acétopromazine; 10. Chlorprothixène; 11. Méthopromazine; 12. Lévométhopromazine; 13. Triméthobenzamide; 14. Promazine.

Nous pouvons en déduire que les plus actifs parmi les inhibiteurs phénothiaziniques de l'apomorphine sont, chimiquement, les dérivés de la pipérazino-propyl-phénothiazine substitué dans le noyau en position-2 (structure V) - (thiopérazine, acétophérazine, perphénazine, fluphénazine, thiopropazate, trifluopérazine et prochlorpérazine).



En clinique ces dérivés se comportent comme des neuroleptiques majeurs, donnant facilement des effets secondaires d'origine extra-pyramidale du type pseudo-parkinsonien.

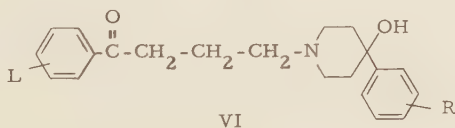
Les dérivés diméthyl-amino-propyliques correspondants sont moins actifs, tandis que les dérivés ne comportant pas de chaîne 1 : 3-diamino-propylique sont inactifs.

Notons en outre que la pipamazine, corps employé en clinique exclusivement comme anti-émétique, est de 5 à 6 fois plus active que la chlorpromazine dans notre test.

L'action anti-apomorphinique chez le chien semble donc aller de pair avec la capacité d'induction d'effets secondaires du type parkinsonien en clinique.

3. Neuroleptiques du type "Halopéridol" (R 1625).

Nous avons déterminé l'activité anti-apomorphinique de 39 substances dont la structure générale est la suivante:



Ces substances sont à considérer comme des dérivés chimiques du Halopéridol (L = 4-F; R = 4-Cl), neuroleptique typique (cfr. CHAP. IV, B, 1, a).

Les relations entre structures chimiques et activité anti-apomorphinique de ces substances peuvent être décrites de la façon suivante (tableau XXX).

- a. Le dérivé le plus simple (L = R = H; R 1472) est environ 3 1/2 fois plus actif que la chlorpromazine.
- b. Les substituants en position L diminuent en général l'activité à l'exception du fluor en position para qui augmente l'activité de 1,3 à 5,2 fois (moyenne de 3,1 fois pour 2 x 12 exemples). (figure 4).
- c. La substitution du noyau phénylique portant le substituant L, par le noyau "isostérique" 2-thiénilylique, se passe sans perte appréciable de l'activité.
- d. Tous les substituants en position R examinés augmentent l'activité de 2 à 30 fois lorsqu'ils se trouvent en position méta ou para ($\text{CF}_3 > \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{C}_2\text{H}_5 > \text{F}$).

Les isomères en ortho sont nettement moins actifs.

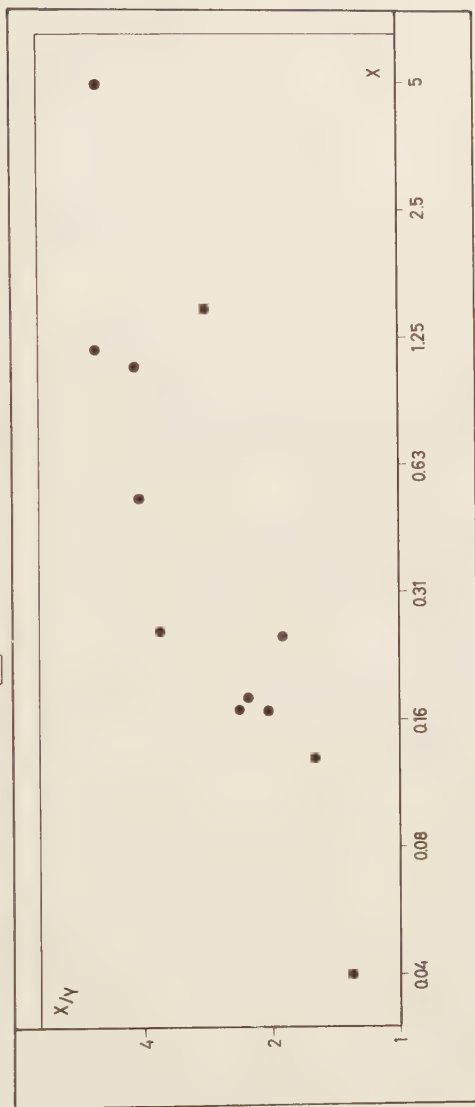
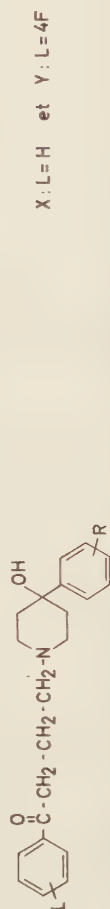
Subst. R	ortho	méta	para
CF_3		10-30	
Cl		2 1/2	4-6
CH_3	1/2-2/3	3-6	2-7 1/2
CH_3O	1/4-1/5		3-6
C_2H_5		4	
F		2-4	2-3

- e. Après introduction de 2 substituants en position R on assiste en général à une légère perte d'activité.

4. Substances diverses.

Les analgésiques morphiniques manifestent une bonne corrélation entre les activités anti-apomorphiniques et analgésiques.

Figure 4 : Activité anti-apomorphinique comparée pour 12 substances à structure générale suivante:



L'étude statistique KENDALL (1955) (test non-paramétrique de Spearman) nous montre qu'il y a une corrélation positive ($P < 0.01$) entre X et X/Y.

Tableau XXX: Relation entre structures chimiques et activité anti-apomorphinique (valeurs: DE_{50} en $\mu\text{mol/kg}$).

Struct. VI																
	L	H	3-F	4-F	3-Cl	4-Cl	2-CH ₃	3-CH ₃	4-CH ₃	3-C ₂ H ₅	2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	3-CF ₃	2:3 (CH ₃ O) ₂	2:5 (CH ₃ O) ₂	2:6 (CH ₃ O) ₂
H		1.1	0.25	0.53		0.17	1.5	0.18	0.13	0.26	5.1	0.17	0.04		1.2	4.8
3-F		22														
4-F		0.26	0.13	0.13	0.12	0.07	0.51	0.08	0.08	0.07	0.98	0.08	0.03	0.46	0.23	
4-Cl		14		4.8		3.5										
4-CH ₃		2.9		0.70		0.68										
4-CH ₃ O		5.1							2.7				0.54			
2:4 (CH ₃) ₂		1.3														
4-Br		9.1														
2-thiényl		(x) 2.3		0.17		0.17							0.07			

(x) remplacement du noyau phénylique, portant le substituant L, par un noyau isostérique 2-thiénilyque.

Substances	activité anti-apomorphinique DE ₅₀ mg/kg s. c.	Activité analgésique
Péthidine	15	+
Morphine	3.0	++
R 951	1.0	+++
Dextromoramide	0.5	++++
Phénopéridine	0.25	++++

Les autres substances (2 barbituriques, 5 atropiniques, 3 antihistaminiques, 2 papavériniques, 1 constipant synthétique, 1 anesthésique local, 2 stimulants du S.N.C., le méprobamate et la chlordiazépoxide), se montrent inactives aux doses examinées, à l'exception de la yohimbine, la triméthobenzamide et l'hydroxyzine que nous trouvons respectivement environ 2, 8 et 20 fois moins active que la chlorpromazine.

5. Durée d'action et activité perorale.

La durée d'activité anti-apomorphinique par voie sous-cutanée fut examinée pour une série de 17 substances actives (tableaux XXIV-XXVII; CHAP. IV).

Pour la Thiopérazine, la Perphénazine, la Fluphénazine, le Thiopropazate, la Trifluopérazine, la Pipamazine, la Triflupromazine, la Prochlorpérazine, la Chlorpromazine, la Promazine, le Halopéridol et le Tripéridol, nous trouvons 4 heures après leur administration une activité égale ou supérieure à celle obtenue après 1/2 heure. L'action de l'Acétopromazine, de la Méthopromazine, de la Lévomépromazine, du Méthylpéridol et du Haloanisone semble être plus fugace.

Le Halopéridol se distingue des autres substances par sa durée d'activité particulièrement longue (tableau XXXI), par un début d'action rapide et par le fait qu'il se montre aussi actif par voie orale que par voie parentérale (tableau XXXII). Ces propriétés particulières du Halopéridol se remarquent également en clinique et dans les autres tests pharmacologiques.

Tableau XXI : Comparaison de la durée d'activité de 6 neuroleptiques actifs.

Pouvoirs d'action comparés à la chlorpromazine. Les DE ₅₀ (μmol/kg) obtenus pour la chlorpromazine = 1.						
T (hrs) ⁽¹⁾	1/2	2	4	8	16	32
Chlorpromazine	1	1	1	1	1	1
Prochlorpérazine	2.6	3.1	4.7	6.1	5.5	1.1
Haloanisone	11	5.3	3.5	6.5	3.8	1.9
Perphénazine	45	49	100	110	42	22
Halopéridol	51	44	60	137	122	56
Tripéridol	120	149	183	162	—	31

(1) T = Intervalle, en heures, entre l'administration de la substance et l'administration d'apomorphine HCl.

Tableau XXXII : Comparaison de l'activité perorale (p. o.) et sous-cutanée (s. c.) de 11 neuroleptiques actifs.

DE ₅₀ (μmol/kg) obtenus 4 heures après administration.							
Substances	p. o.	s. c.	rapp. d'acti- vité	Substances	p. o.	s. c.	rapp. d'acti- vité
Halopéridol	0.08	0.07	1	Prochlorpérazine	2.0	0.89	1/2
Tripéridol	0.13	0.023	1/6	Pipamazine	3.2	0.50	1/6
Fluphénazine	0.14	0.014	1/10	Haloanisone	4.7	1.2	1/4
Thiopropazate	0.96	0.11	1/9	Chlorpromazine	11	4.2	1/3
Perphénazine	1.3	0.042	1/30	Acétopromazine	18	4.5	1/4
Méthylpéridol	1.5	0.15	1/10				

III. Mode d'action physiologique du Halopéridol et analogues.

Le fait que le Halopéridol antagonise l'effet émétique de l'apomorphine, en excluant une combinaison directe totale ou partielle entre l'apomorphine et l'antagoniste, n'implique pas pour autant, qu'il agit sur la zone chimioréceptrice. Il se peut, en effet, que le Halopéridol déprime directement le centre émétique de la formation réticulaire. Dans ce dernier cas le Halopéridol inhiberait tout vomissement, qu'il soit provoqué par les émétiques centraux ou périphériques (CHAP. I, II) et, après son administration, les animaux devraient être réfractaires aux deux groupes d'émétiques. Nous avons voulu vérifier cette hypothèse.

Comme émétique périphérique agissant par la muqueuse gastro-intestinale sur le centre émétique nous avons choisi le sulfate de cuivre et nous avons examiné le Halopéridol et le Tripéridol comme antagonistes.

Après une période de jeûne de 18 h. nous avons injecté à 2 groupes de 3 chiens par voie sous-cutanée des doses géométriques de 0,31 à 1,25 mg/kg s. c. des deux substances précitées et 1/2 heure après nous avons administré par sonde gastrique le sulfate de cuivre anhydre 50 mg T. en solution dans 50 ml d'eau.

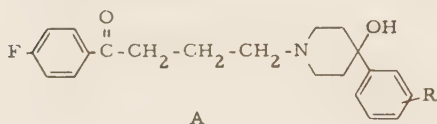
En aucun cas la fréquence des vomissements, ni la période latente, ne furent diminués par rapport aux expériences de contrôle, où nous obtenions un nombre moyen de 2 à 3 vomissements par chien après des périodes latentes variables de 15 à 36 minutes.

Ces résultats nous indiquent que, pour le Halopéridol et le Tripéridol avec des doses respectivement 50 et 80 fois supérieures à celles qui antagonisent le vomissement apomorphinique des chiens (DE_{50}), aucune protection n'est obtenue contre le vomissement provoqué par le sulfate de cuivre.

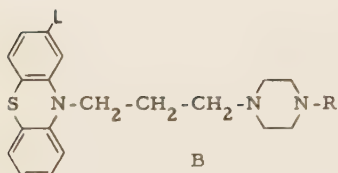
Ceci signifie que pour ces deux substances le premier point d'attaque semble être la zone chimio-réceptrice et non le centre émétique.

CONCLUSIONS

Les antagonistes les plus actifs et les plus spécifiques de l'action émétique de l'apomorphine chez le chien appartiennent à l'une ou l'autre des deux séries suivantes:



R = 3-CF₃, 4-Cl, 3-C₂H₅, 3-CH₃,
etc.



L = SO₂N(CH₃)₂, Cl, CF₃, etc.

R = CH₃, CH₂CH₂OH,
CH₂CH₂OCOCH₃, etc.

A : La série du Halopéridol.

B : La série des pipérazino propyl phénothiazines.

Toutes ces substances se ressemblent de façon frappante en ce qui concerne leurs autres propriétés pharmacologiques, leur activité clinique et, probablement, leur mécanisme d'action.

Toutes sont des "neuroleptiques majeurs" produisant à faibles doses une catatonie typique avec perte de l'activité spontanée et, à fortes doses, toute la gamme des symptômes résultant de la perturbation du tonus neuromusculaire.

En clinique ces substances possèdent des propriétés anti-psychotiques et anti-émétiques prononcées et sont capables d'induire un syndrome Parkinsonien artificiel.

Leur propriété anti-apomorphinique chez le chien résulte probablement d'une action directe sur la zone chimioréceptrice, située dans les noyaux dorsaux sensibles du vague, et non d'une dépression du centre émétique situé dans la formation réticulaire.

BIBLIOGRAPHIE ⁽¹⁾

- Aducco, V. : Arch. Ital. Biol., 13, 89 (1890).
- Alleva, P.M. : Riv. Sper. d. Freniatria, 84, 1 (1960).
- Amsler, C. : Arch. Exp. Path. Pharmacol., 97, 1 (1923).
- Babsky, E. : Arch. f. d. ges. Physiol., 215, 692 (1927).
- Ballinger, C. et Borison, H. L. : Meeting of the Am. Soc. for Pharmacol. Exp. Thér., French Lick, Indiana, (1956).
- Begley, R.W., Jones, W.R., Weaver, L.C. : Arch. int. Pharmacodyn., 129, 236 (1960).
- Berti, T. et Ferrari, M. : Minerva, med. p. 1729 (1959).
- Besançon, F. : Contribution à la physiologie du vomissement par l'étude d'un antiémétique non dépresseur: l'ortho-chloro-procaïnamide. Thèse, Expansion Scientifique française, éd. Paris (1957a).
- Besançon, F. : C.R. Soc. Biol., 151, 58 (1957b).
- Besançon, F. : J. Physiol., 50, 979 (1958).
- Best, C. et Taylor, N. : The physiological basis of médical practice. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 4th. ed., p. 491 (1945).
- Bhargava, K.P., Gupta, P.C., et Om Chandra: J. Pharmacol. Exp. Thérap., 134, 329 (1961).
- Boissier, J.R. et Pagny, J. : Thérapie, 15, 479 (1960).
- Boissier, J.R., Pagny, J. et Font di Picart, Y. : Thérapie, 16, 279 (1961).
- Boissier, J.R., Pagny, J., Mouille, P. et Forest, J. : Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 39 (1960).
- Borison, H.L. : Am. J. Physiol., 154, 55 (1948).
- Borison, H.L., Clark, E. et Wang, S.C. : Fed. Proceed., 7, 10 (1948).
- Borison, H.L. et Wang, S.C. : J. Neurophysiol., 12, 305 (1949).
- Borison, H.L. et Brizzee, K.R. : Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 77, 38 (1951a).
- Borison, H.L. et Brizzee, K.R. : Am. J. Physiol., 167, 770 (1951b).
- Borison, H.L. et Wang, S.C. : J. Comp. Neurol., 94, 33 (1951a).
- Borison, H.L. et Wang, S.C. : Proc. Soc. Exp. Biol., 76, 335 (1951b).
- Borison, H.L. et Wang, S.C. : Pharmacol. Rev., 5, 193 (1953).

(1) Bibliographie mise à jour à la date du 31.12.1961.

- Borsy, T.: Arch. int. Pharmacodyn., 126, 426 (1960).
- Boyd, E.M. et Boyd, C.E.: Canad. J. Méd. Sc., 31, 320 (1953).
- Boyd, E.M. et Boyd, C.E.: J. Pharm. Pharmacol., 6, 143 (1954).
- Boyd, E.M., Cassell, W.A. et Boyd, C.E.: Fed. Proceed., 12, 303 (1953).
- Boyd, E.M., Boyd, C.E. et Cassell, W.A.: Canad. Méd. Ass. J., 70, 276 (1954).
- Boyd, E.M., Cassell, W.A., Boyd, C.E. et Miller, J.K.: J. Pharmacol. Exp. Thérap., 113, 299 (1955).
- Boyd, E.M.: Canad. Med. Ass. J., 76, 286 (1957).
- Boyd, E.M. et Cassell, W.A.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 119, 390 (1957).
- Boyd, E.M., Brown, M.D. et Cassell, W.A.: J. Pharm. Pharmacol., 11, 742 (1959).
- Brand, E.D., Harris, T.D., Borison, H.L. et Goodman, L.S.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 110, 86 (1954).
- Brizzee, K.R. et Borison, H.L.: Anat. Rec., 112, 13 (1952).
- Budin, C.R. Soc. Biol., 27, 21 (1875).
- Burke, J.G., Hassert, G.L. et High, J.P.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 119, 136 (1957).
- Burkman, A.M.: J. Am. Pharm., 49, 558 (1960).
- Burkman, A.M.: J. Pharmac. Sci., 50, 156 (1961a).
- Burkman, A.M.: J. Pharmac. Sci., 50, 771 (1961b).
- Burkman, A.M., Tye, A. et Nelson, J.W.: J. Am. Pharm. Assoc., 46, 140 (1957).
- Camus, J.: C.R. Soc. Biol., 73, 155 (1912).
- Camus, J.: C.R. Soc. Biol., 74, 399 (1913).
- Chantraine, J., Meurice, E. et Pairoux, R.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 54 (1960).
- Chen, G. et Ensor, C.R.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 98, 245 (1950).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 139, 32 (1945a).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 139, 33 (1945b).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 139, 462 (1945c).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 139, 548 (1945d).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 139, 550 (1945e).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 139, 645 (1945f).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 139, 646 (1945g).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: Arch. int. Pharmacodyn., 77, 509 (1948).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 144, 400 (1950a).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 144, 662 (1950b).
- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: J. Physiol. (Paris), 44, 240 (1952a).

- Cheymol, J. et Quinquaud, A.: C.R. Soc. Biol., 146, 48 (1952b).
- Choupe, H.: Arch. Physiol. norm. et path., 2, 101 (1875).
- Conner, P., Fraser, W., Kinards, S., Bennett, H. et Moyer, J.: Clin. Res. Proc., 5, 121 (1957).
- Cook, L. et Toner, J. J.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 110, 12 (1954).
- Cotui, F.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 41, 71 (1931).
- Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Kolsky, M. et Koetschet, P.: Arch. int. Pharmacodyn., 92, 305 (1953).
- Courvoisier, S., Ducrot, R., Fournel, J. et Julou, L.: C.R. Soc. Biol., 151, 689 (1957a).
- Courvoisier, S., Ducrot, R., Fournel, J. et Julou, L.: C.R. Soc. Biol., 151, 1144 (1957b).
- Courvoisier, S., Ducrot, R., Fournel, J. et Julou, L.: C.R. Soc. Biol., 151, 1378 (1957c).
- Courvoisier, S., Ducrot, R. et Julou, L.: Psychotropic Drugs, Elseviers Publishing Company, p. 373 (1957d).
- Courvoisier, S., Ducrot, R., Fournel, J. et Julou, L.: Arch. int. Pharmacodyn., 115, 90 (1958a).
- Courvoisier, S., Ducrot, R., Fournel, J. et Julou, L.: Propriétés pharmacologiques générales de la diméthyl-sulfamido-3- (méthyl-4"-pipérazinyl)-3'-propyl -10-phénothiazine (7.843. R.P.). Congrès de Psychiatrie et de Neurologie, Strasbourg, (1958b).
- Courvoisier, S., Ducrot, R., Fournel, J., Julou, L. et Leau, O.: C.R. Soc. Biol., 152, 1371 (1958c).
- Courvoisier, S. et Leau, O.: Neuropsychopharmacology, Elseviers publishing Company, p. 303 (1959).
- Coyne : C.R. Soc. Biol., 26, 387 (1874).
- Coyne et Budin: Gaz. méd. de Paris, 45, 649 (1874).
- Cronheim, G., Gourzis, J. T. et Toekes, I. M.: Science, 128, 1570 (1958).
- David, C.: Bull. gén. Thérap., 87, 231 (1874a).
- David, C.: C.R. Acad. Sciences, 79, 537 (1874b).
- David, C.: Contribution à l'étude physiologique de chlorhydrate d'apomorphine. Thèse, Laussane 1875. Rev. Sc. Méd., 6, 443 (1875).
- De Busscher, L.: Arch. int. Pharmacodyn., 10, 415 (1902).
- De Castro, J. et Mundeleer, P.: Anesthésie sans barbituriques: la neurolept-analgésie. XIème Congrès Français d'Anesthésiologie de Lyon (1959a).
- De Castro, J. et Mundeleer, P.: Acta. Chir. Belg., 58, 689 (1959b).
- De Castro, J. et Mundeleer, P.: Anesth. et Analg., 16, 1022 (1959c).
- De Castro, J. et Mundeleer, P.: Acta Anaesth. Belg., 2, 155 (1959d).
- De Castro, J. et Mundeleer, P.: Bruxelles-Médical, 40, 63 (1960a).
- De Castro, J. et Mundeleer, P.: Aggressologie, 1, 511 (1960b).
- De Castro, J. et Mundeleer, P.: Acta Belg. Arte med. Pharm. milit., 6, 27 (1960c).

- De Haene, A. : Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 58 (1960).
- De Jongh, D.K., van Proosdij-Hartzema, E.G. et Janssen, P.A.J. : Arch. int. Pharmacodyn., 103, 100 (1955).
- De Jongh, D.K. et van Proosdij-Hartzema, E.G. : J. Pharm. Pharmacol., 9, 730 (1957).
- Delay, J., Pichot, P., Lempérière, T. et Elissalde, B. : Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 21 (1960a).
- Delay, J., Pichot, P., Lempérière, T., Elissalde, B. et Peigne, F. : Ann. Médico-Psychol., 118, 145 (1960b).
- De Meulenaere, L. : Acta Gastro-enterologica Belg., 21, 674 (1958).
- Deshpande, V.R., Sharma, M.L., Kherdivar, P.R. et Grewal, R.S. : Brit. J. Pharmacol., 17, 7 (1961).
- Dhawan, B.N. et Gupta, G.P. : Ind. J. Physiol. Pharmacol., 4, 116 (1960).
- Dhawan, B.N. et Gupta, G.P. : J. Pharmacol. Exp. Therap., 133, 137 (1961).
- Dhawan, B.N. et Saxena, P.N. : Brit. J. Pharmacol., 15, 285 (1960a).
- Dhawan, B.N. et Saxena, P.N. : Ind. J. Physiol. Pharmacol., 4, 115 (1960b).
- Dhawan, B.N., Saxena, P.N. et Gupta, G.P. : Brit. J. Pharmacol., 16, 137 (1961).
- Di Mattei, P. : Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 2, 141 (1927).
- Divry, P., Bobon, J. et Collard, J. : Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 58, 878 (1958).
- Divry, P., Bobon, J., Collard, J., Pinchard, A. et Nols, E. : Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 59, 337 (1959a).
- Divry, P., Bobon, J., Collard, J., Pinchard, A. et Nols, E. : Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 59, 1033 (1959b).
- Divry, P., Bobon, J. et Collard, J. : Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 7 (1960).
- Dordoni, F. : Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 27, 1109 (1951).
- Downs, A. et Eddy, N. : J. Lab. Clin. Med., 13, 739 (1928).
- Dubinín, F.G. : Arch. Sci. Biol., 33, 732 (1933).
- Dubinín, F.G. : Arch. Sci. Biol., 42, 15 (1936).
- Ducrot, R. et Decourt, P. : C.R. Soc. Biol., 145, 356 (1951).
- Ducrot, R. et Koetschet, P. : Comm. XXe Congrès Intern. Physiol. Bruxelles (1956).
- Dutoit, C.H. et Christensen, W.R. : Environmental protection series, Rpt. n° 126, Office of Quartermaster gen., Dept. of Army, p. 7 (1948).
- Eddy, N. et Reid, J. : J. Pharmacol. Exp. Therap., 52, 468 (1934).
- Eggleston, C. : J. Pharmacol. Exp. Therap., 9, 11 (1916).
- Eggleston, C. et Hatcher, R.A. : J. Pharmacol. Exp. Therap., 3, 551 (1912).
- Eiff, von A.W. et Jesdinsky, H.L. : Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 63 (1960).

- Elias, H. et Violin, E.: Ztschr. ges. exp. Med., 59, 61 (1928).
- Emerson, G. et Moodey, C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 32, 637 (1935)
- Fellows, F. et Cook, L.: Psychotropic Drugs, Elseviers Publishing Company, p. 397 (1957).
- Flegel, H., Rasper, A. et Lauber, H.: Der Nervenarzt, 31, 133 (1960).
- Förster, W. et Kunze, M.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 241, 195 (1961).
- Fraser, H.F., Van Horn, G.D., Martin, W.R., Wolbach, A.B. et Isbell, H.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 133, 371 (1961).
- Freedman, D.X. et Giarmann, N.J.: Science, 124, 264 (1956).
- Friend, D.G. et McLemore, G.A.: A.M.A. Arch. int. Med., 99, 732 (1957).
- Gerle Bo: Clinical trials of R 1625: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 70 (1960).
- Giannuzzi, G.: Zentralbl. Med. Wissensch., 3, 129 (1865).
- Glaviano, V.V. et Wang, S.C.: Fed. Proceed., 13, 358 (1954).
- Glaviano, V.V. et Wang, S.C.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 114, 358 (1955).
- Gold, H., Travell, J. et Kwitt, N.: Am. Heart J., 7, 165 (1931).
- Gorbunova-Nikolaeva, M.M.: Trudy Vsesoyuz. Inst. Eksptl. Med., 1, 173 (1933) - Ber. ges. Physiol. exp. Pharmacol., 82, 190 (1934).
- Gorrell, J. et Gray, P.: Proc. Soc. Exp. Biol., 25, 619 (1928).
- Guinard, L.: Lyon méd., 80, 37 (1895) - Méd. Chron., 4, 129 (1895).
- Guinard, L.; La morphine et l'apomorphine: étude expérimentale de pharmacodynamie comparée, Paris (1898).
- Gujral, M.L., Saxena, P.N. et Dhawan, B.N.: Ind. J. Med. Res., 44, 473 (1956).
- Hara, S.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 100, 217 (1923).
- Harnack, E. et Hildebrandt, H.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 65, 38 (1911).
- Hashimoto, K. et Hotta, S.: Tokyo Ig. Kw. Z., 42, 2295 (1928). Pharmacology 4, 46 (1930).
- Hatcher, R.A.: Physiol. Rev., 4, 479 (1924).
- Hatcher, R.A. et Weiss, S.: Arch. int. Med., 29, 690 (1922).
- Hatcher, R.A. et Weiss, S.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 22, 139 (1923).
- Hatcher, R.A. et Weiss, S.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 32, 37 (1927a)
- Hatcher, R.A. et Weiss, S.: J. Amer. M.A., 89, 429 (1927b).
- Hazama, F.: Kuiku Fujiikwa Gakkwa Zashi, 9, 38 (1926) - Ber. ges. Physiol. Exptl. Pharmacol., 42, 380 (1926).
- Hess, W.R.: Arch. ges. Physiol., 243, 409 (1940).
- Hess, W.R.: Helv. Physiol. Acta, suppl. 4, (1947).
- Hildebrandt, H.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 65, 54 (1911).
- Humbrecht, L.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 75 (1960).
- Hussay, B.A.: Physiologie Humaine. Ed. Méd. Flammarion, p. 531 (1960)

- Issekutz, von, B.: Arch. ges. Physiol., 145, 440 (1912).
- Issekutz, von, B. et Varady, M.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 176, 35 (1934).
- Janssen, P.A.J., Zivkovic, D., Demoen, P.J.A., de Jongh, D.K. et van Proosdij-Hartzema, E.G.: Arch. int. Pharmacodyn., 103, 82 (1955).
- Janssen, P.A.J.: J. Am. Chem. Soc., 78, 3862 (1956a).
- Janssen, P.A.J.: "Over de pharmacologie van een reeks diphenylpropylaminen" Thèse, Gand (1956b).
- Janssen, P.A.J.: Arzneimittelforsch., 11, 819 et 932 (1961).
- Janssen, P.A.J., Zivkovic, D., Jageneau, A.H.M. et Demoen, P.J.A.: Arch. int. Pharmacodyn., 107, 194 (1956).
- Janssen, P.A.J. et Jageneau, A.H.M.: J. Pharm. Pharmacol., 9, 381 (1957).
- Janssen, P.A.J. et Jageneau, A.H.M.: J. Pharm. Pharmacol., 10, 14 (1958).
- Janssen, P.A.J., Jageneau, A.H.M., van Proosdij-Hartzema, E.G. et de Jongh, D.K.: Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 7, 373 (1958).
- Janssen, P.A.J. et Niemegeers, C.J.E.: Arzneimittelforsch., 12, 765 (1959).
- Janssen, P.A.J., Jageneau, A.H.M. et Huygens, J.: J. Med. Pharm. Chem., 1, 299 (1959a).
- Janssen, P.A.J., Demoen, P.J.A., Jageneau, A.H.M. et Loomans, J.L.M.: J. Med. Pharm. Chem., 1, 187 (1959b).
- Janssen, P.A.J., Jageneau, A.H.M., Demoen, P.J.A., van de Westeringh, C., Raeymaekers, A.H.M., Wouters, M.S.J., Sanczuk, St., Hermans B.K.F. et Loomans, J.L.M.: J. Med. Pharm. Chem., 1, 105 (1959c).
- Janssen, P.A.J., van de Westeringh, C., Jageneau, A.H.M., Demoen, P.J.A., Hermans, B.K.F., Van Daele, C.H.P., Schellekens, K.H.L., Van der Eycken, C.A.M. et Niemegeers, C.J.E.: J. Med. Pharm. Chem., 1, 281 (1959d).
- Janssen, P.A.J., Jageneau, A.H.M., Demoen, P.J.A., van de Westeringh, C., de Cannière, J.H.M., Raeymaekers, A.H.M., Wouters, M.S.J., Sanczuk, St. et Hermans, B.K.F.: J. Med. Pharm. Chem., 1, 309 (1959e).
- Janssen, P.A.J. et Eddy, N.: J. Med. Pharm. Chem., 2, 31 (1960).
- Janssen, P.A.J., Jageneau, A.H.M. et Niemegeers, C.J.E.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 129, 471 (1960a).
- Janssen, P.A.J., Jageneau, A.H.M. et Schellekens, K.H.L.: Psychopharmacologia, 1, 389 (1960b).
- Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E. et Jageneau, A.H.M.: Arzneimittelforsch., 10, 1003 (1960c).
- Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E. et Schellekens, K.H.L.: Arzneimittelforsch., 10, 955 (1960d).
- Janssen, P.A.J. et Niemegeers, C.J.E.: Nature, 190, 911 (1961a).
- Janssen, P.A.J. et Niemegeers, C.J.E.: Arzneimittelforsch., 11, 1037 (1961b).
- Julou, L., Leau, O., Ducrot, R., Fournel, J. et Bardone, M.C.: C.R. Soc. Biol., 155, 307 (1961a).

- Julou, L., Ducrot, R., Fournel, J., Leau, O., Bardone, M.C. et Myon, J.: C.R. Soc. Biol., 155, 1029 (1961b).
- Kendall, S.: Rank correlation methods. Griffin et Company, London 2d. ed. (1955).
- Klee, P. et Laux, C.: Deut. Arch. Klin. Med., 149, 189 (1925).
- Koppanyi, T.: J. Lab. Clin. Med., 16, 225 (1930).
- Koppanyi, T.: Arch. Sci. Biol., 18, 202 (1933).
- Koster, R.: Fed. Proceed., 14, 360 (1955) - J. Pharmacol. Exp. Therap., 119, 406 (1957).
- Koster, R.: Fed. Proceed., 17, 514 (1958).
- Kratinoff, A.G. et Sack, A.L.: Arch. ges. Physiol., 216, 753 (1927).
- Kristjansen, P.: Expérimentation clinique du Halopéridol. Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de langue Française. LVIIe Session, Tours (France) - (1959).
- Kristjansen, P.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 82 (1960).
- Kroneberg, G.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 233, 72 (1958).
- Krueger, H., Eddy, N. et Sumwalt, M.: The pharmacology of the opium alkaloids - Public Health Reports, suppl. n° 165 (1940).
- Kudrin, A.N.: Farmakol. i. Toksikol., 17, 12 (1954).
- Kurata, S. et Hashimoto, T.: Nagasaki Igakkai Zassi, 29, 54 (1954).
- Laffan, R.J., Papandrianos, D.P., Burke, J.C., Craver, B.N.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 131, 130 (1961).
- Lambert, P.A., Courvoisier, S. et Julou, L.: Psychopharmacologia, 2, 209 (1961).
- Laughton, N.B.: Amer. J. Physiol., 89, 18 (1929).
- Laurino, L.F.: Rev. Facultad. agron. vet., Buenos Aires, 8, 325 (1936).
- Leake, C.D.: J. Physiol. Path. Gén., 20, 163 (1922).
- Loret, L.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 86 (1960).
- Macht, D.I.: J. Am. Med. Ass., 66, 2004 (1916a).
- Macht, D.I.: Tr. Ass. Am. Physicians, 31, 440 (1916b).
- Madjarek, Z. et Stern, P.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 228, 187 (1956).
- Malhotra, C. et Sidhu, R.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 116, 123 (1956).
- Mellinger, C.: Arch. ges. Physiol., 24, 232 (1881).
- Mercier, J., Schmitt, J., Aourousseau, M., Etzensperger, P. et Bonifay, D.: Arch. int. Pharmacodyn., 113, 53 (1957).
- Mettler, F.: Neuroanatomy, 2d. ed., Mosby Company, St. Louis (1948).
- Meurice, E.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 91 (1960a).
- Meurice, E.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 96 (1960b).
- Miller, F.R. et Sherrington, C.S.: Quart. J. Exp. Physiol., 9, 147 (1915).

- Mirsky, J., White, H. et O'Dell, T.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 125, 122 (1959).
- Mitchell, L.: Science, 112, 154 (1950).
- Møller Nielsen, I. et Neuhold, K.: Acta Pharmacol. et Toxicol., 15, 335 (1959).
- Molitor, H.: Arch. exp. Path. Pharmacol., 113, 102 (1926).
- Moser, C.E., Harrison, J.W., Ambrus, J.L. et Leonard, C.A.: J. Am. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 40, 115 (1951).
- Mullie, A.: Arch. int. Pharmacodyn., 106, 447 (1956a).
- Mullie, A.: Acta Med. Scand., 155, 237 (1956b).
- Niemegeers, C.J.E. et Janssen, P.A.J.: J. Pharm. Pharmacol., 12, 744 (1960).
- Nilsson, E. et Janssen, P.A.J.: Acta Anaesth. Scand., 5, 73 (1961).
- Ochiai, A.: Folia pharmacol. Japon., 7, 360 (1928) - Pharmacology, 4, 68 (1930).
- O'Dell, T.B., Wilson, R.L., Napol, M.D., White, H.R. et Mirsky, J.M.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 128, 65 (1960).
- Oles, M.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 100 (1960).
- Openchowski, von, T.: Deutsche Med. Wochenschr., 15, 717 (1889).
- Orahovats, P., Lehman, E. et Chapin, E.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 119, 26 (1957).
- Paquay, J., Arnould, F. et Burton, P.: Etude de l'action du Halopéridol sur 62 cas de schizophrénie. Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, LVIII Session, Tours (France) - (1959a).
- Paquay, J., Arnould, F. et Burton, P.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 59, 882 (1959b).
- Paquay, J., Arnould, F. et Burton, P.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 108 (1960).
- Pellmont, B., Steiner, F.A., Besendorf, M., Bächtold, M.R. et Läubli, E.: Helv. Physiol. Acta, 18, 241 (1960).
- Peremans, J.: Praxis, 48, 55 (1959).
- Philipszoon, A.: The effect of some drugs upon the labyrinth. A nystagmographical study. Thèse, Amsterdam (1959).
- Piala, J.J., High, J.P., Lee Hassert, G., Burke, J.C. et Craver, B.N.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 127, 55 (1955).
- Pierre, R. et Cahn, J.: C.R. Soc. Biol., 12, 2078 (1957).
- Pivont, A. et Gougnaud, L.: Bull. Soc. Belge d'Ophtalmologie, n° 117, 506 (1958).
- Podkopaëff, N.: Ztschr. ges. Neurol. Psychiatr., 39, 214 (1924).
- Pontuck, et Toldy, M.: Bratislav lekarske Listy, 34, 12 (1959).
- Randall, L.O., Schallek, W., Heise, G.A., Veith, E.F. et Bagdon, R.E.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 129, 163 (1960).

- Randall, L.O., Heise, G.A., Schallek, W., Bagdon, R.E., Banziger, R., Boris, A., Moe, R.A. et Abrams, W.B.: *Curr. Therap. Res.*, 3, 405 (1961).
- Richet, C.: *C.R. Soc. Biol.*, 58, 955 (1905).
- Riegel, F. et Boehm, R.: *Deutsches Arch. Klin. Med.*, 9, 211 (1872).
- Roboz, P.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 164, 1 (1932).
- Rosenkilde, H. et Govier, W.M.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 120, 375 (1957).
- Roth, F.E., Irwin, S., Eckhardt, E., Tabachnick, I.I. et Govier, W.M.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 118, 375 (1959).
- Ryonosuke Kido, Katsumi Hirose, Kenichi Yamamoto et Kazuyoshi Hiraoka: *Ann. Rept. Shionogi Research Lab.*, 6, 170 (1956).
- Sabbatani, L.: *Bull. Sci. Med. Bologna*, 3, 455 (1892).
- Scarlato, G. et Rovetta, P.: *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.*, 60, 117 (1960).
- Schallek, W., Kuehn, A. et Seppelin, D.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 118, 139 (1956).
- Schallek, W., Heise, G., Keith, E. et Bagdon, R.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 126, 270 (1959).
- Schaper, W.K.A., Jageneau, A.H.M., Huygens, J. et Janssen, P.A.J.: *Medicina Experimentalis*, 3, 169 (1960).
- Schlossman, H.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 163, 588 (1932).
- Schmidt, C.D., Sata, E., Brizzee, K.R. et Borison, H.L.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 106, 412 (1952).
- Schmidt, C.D., Sata, E., Brizzee, K.R. et Borison, H.L.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 82, 441 (1953).
- Seabra-Dinis, T. et Moreira da Silva, A.: *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.*, 60, 123 (1960).
- Seifter, J., Glassman, J. et Rauzzino, F.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 119, 183 (1957).
- Shemano, I., Wendel, H. et Ross, S.D.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 132, 258 (1961).
- Siebert, V.: *Untersuchungen über die physiologische Wirkungen des Apomorphin*, Dissertation, Dorpat. (1871).
- Solmann, T.: *A manuel of Pharmacology*, 7th. ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia (1948).
- Staniszewski, K.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 124, 263 (1960).
- Starling's *Principles of Human Physiology* - J. and A. Churchill, London, 6th. ed., p. 584 (1933).
- Stone, G.C., Bernstein, B.M., Hambourger, W.E. et Drill, V.A.: *Arch. int. pharmacodyn.*, 127, 85 (1960).
- Tatsuo Kato: *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 53, 885 (1957).

- Tedeschi, D.H., Spencer, J.N., Macko, E., Tedeschi, R.E., Leonard, C.A., McLean, R.A., Flanagan, J., Cook, L., Mattis, P.A., Fellows, E.J.: Trifluoperazine, clinical and pharmacological aspects. Pharmacology of Trifluoperazine, p. 23 - Lea and Febiger, Philadelphia (1958).
- Thumas, L. J.: Virchows Arch. Path. Anat., 123, 44 (1891).
- Tilney, F. et Riley, H.: The form and functions of the central nervous system. 3d. ed., N. Y. - Paul B. Hoeber, Inc. (1938).
- Toldy, L.: Bratislav lekarske Listy, 34, 6 (1959).
- Van Proosdij-Hartzema, E. G., Janssen, P. A. J., de Jongh, D. K.: Arch. int. Pharmacodyn., 103, 120 (1955).
- Van Proosdij-Hartzema, E. G.: J. Am. Pharm. Ass. (Sci. Ed.), 47, 245 (1958).
- Van Proosdij-Hartzema, E. G. et de Jongh, D. K.: Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 8, 337 (1959).
- Veit, F.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 178, 577 (1935).
- Viaud, P.: J. Pharm. Pharmacol., 6, 361 (1954).
- Viktorov, V. F.: Vestnik Moskov. Univ., 7, n° 12, Ser. Fiz. Mat. i. Estestven Nank., 8, 77 (1952).
- Van Derstappen, G., Vantrappen, G. et Vandenbroucke, J.: Gastro-enterology, 39, 725 (1960).
- Waelkens, J.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 128 (1960a).
- Waelkens, J.: Acta Neurol. Psychiatr. Belg., 60, 576 (1960b).
- Walton, F. E., Moore, R. M. et Graham, E. A.: Arch. Surg., 22, 829 (1931).
- Wang, S. C. et Ranson, S.: J. Comp. Neurol., 71, 437 (1939).
- Wang, S. C. et Borison, H. L.: Fed. Proceed., 8, 13 (1949) - Arch. Neurol. Psychiatr., 63, 928 (1950).
- Wang, S. C. et Borison, H. L.: Am. J. Physiol., 164, 520 (1951a).
- Wang, S. C. et Borison, H. L.: Am. J. Physiol., 166, 712 (1952b).
- Wang, S. C. et Borison, H. L.: Gastro-enterology, 22, 1 (1952).
- Wang, S. C.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 123, 306 (1958).
- White, J., Freedman, D., McCawley, E. et Gray, W.: Fed. Proceed., 9, 325 (1950).
- Wirth, W., Gosswald, R. et Vater, W.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 232, 316 (1957).
- Wirth, W., Gosswald, R., Horlein, U., Risse, K. H. et Kreiskott, H.: Arch. int. Pharmacodyn., 115, 1 (1958).
- Wright, S.: Applied Physiology, Geoffrey Cumberlege, Oxford University press, 8th. ed., p. 755 (1947).
- Zeehuisen, H.: Handel v. h. derde Nederl. Nat. en geneesk. Congres (1891).
- Zeehuisen, H.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 35, 181 (1895).
- Zeehuisen, H.: Arch. Exp. Path. Pharmacol., 45, 130 (1900).

TABLE DES MATIERES

	<u>page</u>
AVANT-PROPOS	1
CHAPITRE I: LE MECANISME DE L'ACTION EMETIQUE DE L'APOMORPHINE	
I. Le centre émétique	4
II. La zone chimioréceptrice	6
III. Valeur et fonction de la zone chimioréceptrice	10
IV. Description histologique de la zone chimioréceptrice	11
V. L'apomorphine, émétique central	12
VI. Conclusions	12
CHAPITRE II: L'ACTIVITE EMETIQUE DU CHLORHYDRATE D'APOMORPHINE	
I. Données quantitatives de l'activité émétique de l'apomorphine	15
II. Conclusions	19
CHAPITRE III: LES ANTAGONISTES DE L'EFFET EMETIQUE DE L'APOMORPHINE	
I. Les antihistaminiques de synthèse	21
II. Les neuroleptiques	31
III. Catégorie comprenant diverses substances	36
IV. Conclusions	45
CHAPITRE IV: TECHNIQUES EXPERIMENTALES ET SUBSTANCES EXAMINEES	
I. Techniques expérimentales	48
II. Substances examinées	51
CHAPITRE V: RESULTATS	
I. Expériences de contrôle	57
II. Substances examinées	59

	<u>page</u>
CHAPITRE VI: DISCUSSION GENERALE	
I. Techniques expérimentales	80
II. Résultats	83
III. Mode d'action physiologique du Halopéridol et analogues	97
CONCLUSIONS	98
BIBLIOGRAPHIE	99

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"La culture de certains trypanosomes,

Quelques problèmes biologiques".

Vu et approuvé:

Paris, 1e 20 Mai, 1960.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PERES

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH

